



UNIVERSITA' DI PISA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina Veterinaria

***La pancreatite canina:
valutazione degli indici di gravita' e controllo del dolore.***

Candidato:

Camilla Cappagli

Relatore

Dott.ssa Veronica Marchetti

Correlatore:

Prof.ssa Simonetta Citi

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

*Ama la vita così com'è
Amala pienamente, senza pretese;
amala quando ti amano o quando ti
odiano,
amala quando nessuno ti capisce,
o quando tutti ti comprendono.
Amala quando tutti ti abbandonano,
o quando ti esaltano come un re.
Amala quando ti rubano tutto,
o quando te lo regalano.
Amala quando ha senso
o quando sembra non averlo nemmeno
un pò.
Amala nella piena felicità,
o nella solitudine assoluta.
Amala quando sei forte,
o quando ti senti debole.
Amala quando hai paura,
o quando hai una montagna di coraggio.
Amala non soltanto per i grandi piaceri
e le enormi soddisfazioni;
amala anche per le piccolissime gioie.
Amala seppure non ti dà ciò che
potrebbe,
amala anche se non è come la vorresti.
Amala ogni volta che nasci
ed ogni volta che stai per morire.
Ma non amare mai senza amore.
Non vivere mai senza vita!*

Madre Teresa di Calcutta

INDICE

Capitolo 1. INTRODUZIONE	6
Capitolo 2. FISIOPATOLOGIA	8
Capitolo 3. FATTORI PREDISPONENTI E MANIFESTAZIONI CLINICHE	12
Capitolo 4. DIAGNOSI	19
4.1 Diagnostica per immagini	19
4.2 Diagnostica di Laboratorio	24
4.2.1 <i>Lipasi sierica</i>	27
4.2.2 <i>Amilasi sierica</i>	28
4.2.3 <i>Peptide di attivazione del tripsinogeno</i>	28
4.2.4 <i>Immunoreattività tripsino-simile</i>	29
4.2.5 <i>Immunoreattività della lipasi pancreatica</i>	30
4.4 Esame citologico	33
4.5 Esame istopatologico	34
Capitolo 5. TERAPIA	35
5.1 Terapia di supporto	37
5.2 Terapia antiemetica	40
5.3 Gastroprotettori	41
5.4 Terapia antibiotica	41
5.5 Analgesia	42
5.6 Terapia antiossidante	47
5.7 Antinfiammatori	49
5.8 Alimentazione	49

Capitolo 6. PROGNOSI	51
 Capitolo 7. STUDIO SPERIMENTALE	 56
7.1 Introduzione	56
7.2 Materiali e metodi	58
7.2.1 Valutazione dell'aggravità.....	62
7.2.2 Valutazione del dolore	64
7.2.3 Protocollo terapeutico	66
7.2.4. Monitoraggio del paziente	67
7.2.5 Analisi statistica	67
7.3 Risultati	67
7.4 Discussione	78
7.5 Conclusioni	85
 BIBLIOGRAFIA	 86
 RINGRAZIAMENTI	 98

RIASSUNTO

Parole chiave: pancreatite acuta, cane, diagnosi, indici di gravità, controllo del dolore.

La pancreatite acuta si verifica piuttosto frequentemente nel cane e, nonostante sia sempre più diagnosticata, talvolta risulta una patologia di difficile inquadramento clinico e terapeutico. In questo studio sono stati inseriti 12 cani con diagnosi accertata di pancreatite acuta. L'obiettivo del lavoro è stato di valutare gli indici di gravità della patologia sulla base di variabili cliniche e clinico-patologiche, nonché di valutare la risposta alla terapia con particolare attenzione al controllo del dolore. La diagnosi è stata emessa sulla base della positività al test semiquantitativo della lipasi pancreatica e/o dell'evidenza morfologica di pancreatite all'esame ecografico. Tutti i cani sono stati valutati per 23 parametri clinici e di laboratorio. Per la valutazione della terapia analgesica i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: Gruppo Recuvyra (che ha ricevuto fentanyl transdermico) e Gruppo Metadone (che ha ricevuto metadone per via endovenosa). I parametri ematici sono stati valutati al momento dell'ingresso dei pazienti in clinica; la valutazione ecografica è stata effettuata al momento dell'ingresso (T0) e dopo 24 e 32 ore (T24 e T32). Il dolore è stato valutato a T0, e dopo 4,6,8,10,12,24 e 32 ore. I risultati hanno evidenziato, dal punto di vista ematologico soggetti mediamente anemici, con leucocitosi e neutrofilia, con aumento sia dei neutrofili segmentati che dei banda. I parametri biochimici hanno evidenziato in media ipercolesterolemia, iperazotemia e aumento della C-RP, mentre i parametri emogasanalitici hanno rilevato uno stato generale di ipocapnia e acidosi metabolica, ipopotassiemia e iperlattatemia. All'ecografia la maggior parte dei pazienti ha mostrato alterazioni della motilità intestinale con miglioramento nelle 32 ore dalla diagnosi. La valutazione algica ha evidenziato uno stato di dolore da medio ad elevato al tempo T0 che è diminuito in maniera significativa a partire da T4 e T6 nel gruppo Recuvyra®, mentre non ci sono state differenze significative nel gruppo metadone.

ABSTRACT

Key words: acute pancreatitis, dog, diagnosis, severity index, pain management.

Acute pancreatitis occurs rather frequently in dogs and despite being increasingly diagnosed, sometimes it is a disease of difficult clinical diagnosis. In this study were enrolled twelve dogs, with established diagnosis of acute pancreatitis. The objective of this work was to establish a clinical severity index based on the clinical and clinical-pathological variables and to assess the therapy response, focusing in visceral pain control. The diagnosis was established by canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) measurement and/or with morfologic evidence of pancreatitis by ultrasonography. Patients were evaluated for 23 clinical and laboratory parameters. Regarding the pain management dogs were divided in two groups: Recuvyra group (that received transdermic fentanyl solution) and Methadone group (that received intravenous methadone). Blood parameters were evaluated at the time of patients entry into the hospital. Ultrasound evaluation was performed at entry (T₀) and after 24 and 32 hours (T₂₄ and T₃₂). Pain was assessed at T₀, and after 4, 6, 8, 10, 24 and 32 hours. The results showed subjects with anemia, leucocytosis and neutrophilia with increase in both segmented neutrophils and in band neutrophils. Biochemical parameters showed hypercholesterolemia, hyperazotemia, and increased C-RP, while emogasanalytic parameters found hypocapnia and metabolic acidosis general state and hypokalaemia and hyperlactatemia. Most of the patients had evidence of alteration of intestinal motility, with improvement in 32 hours after the diagnosis. Algic evaluation showed moderate to high pain at T₀, which significantly decreased from T₄ and T₆ in Recuvyra group, while there were no significant differences in Methadone group.

Capitolo 1. Introduzione

Le malattie del pancreas esocrino si verificano piuttosto frequentemente nel cane, come dimostra un recente studio eseguito su 9342 cani che, esaminati alla necropsia, presentavano nell' 1,7 % dei casi, lesioni istologiche riferibili ad una pregressa patologia pancreatica (Steiner, 2010).

Un ulteriore lavoro (Steiner, 2010) supporta tale risultato: in 208 cani sottoposti a necropsia, il cui pancreas è stato sezionato ogni 2 cm e valutato istologicamente, solo nell' 8,2 % dei casi non è stata riscontrata alcuna alterazione. La lesione più frequentemente riscontrata è stata l'iperplasia nodulare (84,6%). Il significato clinico di tale alterazione non è chiaro: uno studio recente (Steiner, 2010) ha infatti dimostrato che molti cani con iperplasia nodulare non mostravano segni di patologia pancreatica; è stata inoltre dimostrata una correlazione positiva tra l'iperplasia pancreatica e l'età dell'animale, suggerendo che tale alterazione potrebbe essere associata all'età piuttosto che ad una patologia pancreatica. Altre alterazioni frequentemente riscontrate sono state l'infiltrazione linfocitaria (61,5%), la fibrosi (48,6%), l'atrofia (30,8%) riconducibili tutte a malattia infiammatoria cronica pancreatica. Nel caso invece di infiltrazione neutrofila (30,8%), necrosi pancreatica (28,4%), necrosi del tessuto adiposo peripancreatico (28,8%) ed edema (9,6%) il problema è stato ricondotto a malattia infiammatoria pancreatica acuta. Infine, il 7,2 % dei soggetti ha presentato evidenza di infiltrazione neoplastica, ma a nessuno di questi cani era stata precedentemente diagnosticata una neoplasia primaria pancreatica esocrina (Steiner, 2010).

La patologia del pancreas esocrino più frequente sembra essere dunque la pancreatite e, contrariamente a quanto affermavano studi più lontani, la forma cronica sembra essere più frequente rispetto alla forma acuta. Altre patologie come l'insufficienza pancreatica esocrina, la neoplasia pancreatica o l'accumulo di fluidi del pancreas esocrino si verificano più raramente.

Sebbene la pancreatite sia un processo infiammatorio molto comune nel cane, in medicina veterinaria ci sono tuttora pareri discordanti sulla classificazione di tale patologia, a differenza della medicina umana in cui la classificazione è stata standardizzata e semplificata. La classificazione seguente è basata sul sistema attualmente impiegato per l'uomo.

La pancreatite acuta può essere definita come un'inflammatione del pancreas ad insorgenza improvvisa non associata ad alterazioni patologiche permanenti. La pancreatite cronica è una patologia infiammatoria persistente caratterizzata da alterazione morfologica irreversibile e compromissione permanente della funzionalità con fibrosi e atrofia dell'organo. Entrambe le forme di pancreatite non possono essere differenziate clinicamente e possono essere associate a infiltrazione neutrofilica o linfocitica-plasmocitaria, a complicazioni sistemiche o locali, come la necrosi pancreatica e l'accumulo di fluidi a livello pancreatico (Steiner, 2010). Sia la forma acuta che la cronica possono essere di lieve o grave entità, tuttavia i casi cronici risultano generalmente meno gravi rispetto agli acuti, con lieve necrosi e bassa mortalità, mentre la forma acuta si presenta comunemente con estesa necrosi, alta mortalità e coinvolgimento di più organi. Altro parametro di classificazione è la presenza o assenza di complicazioni pancreatiche, come l'accumulo acuto di fluidi intorno all'organo infiammato (in precedenza noto anche come flemmone pancreatico), infezioni necrotiche, pseudocisti e ascessi.

Sarebbe inoltre auspicabile una classificazione basata sulle cause scatenanti la patologia, che però sfortunatamente nella maggior parte dei casi non è ottenibile.

Capitolo 2. Fisiopatologia

La pancreatite si sviluppa come conseguenza dell'autodigestione del pancreas derivante dall'attivazione prematura degli zimogeni all'interno delle cellule acinose. Un evento iniziale in molti modelli sperimentali di pancreatite è l'abnorme fusione di lisosomi e granuli di zimogeno con conseguente formazione di grandi vacuoli. Sia l'abbassamento del pH all'interno dei vacuoli che l'attivazione degli zimogeni data dall'idrolisi lisosomiale mediata da enzimi porta all'azione di proteasi attive che causano la distruzione acinare (Mansfield, 2012; Steiner, 2010). (Figura 1.1). In condizioni fisiologiche esistono numerosi meccanismi che impediscono l'autodigestione del pancreas da parte degli enzimi da esso secreti. In primo luogo, gli enzimi proteolitici e fosfolipolitici vengono sintetizzati, immagazzinati e secreti sotto forma di zimogeni cataliticamente inattivi. Questi zimogeni vengono attivati dalla scissione enzimatica di un piccolo peptide, il peptide di attivazione, all'estremità amino-terminale della catena polipeptidica.

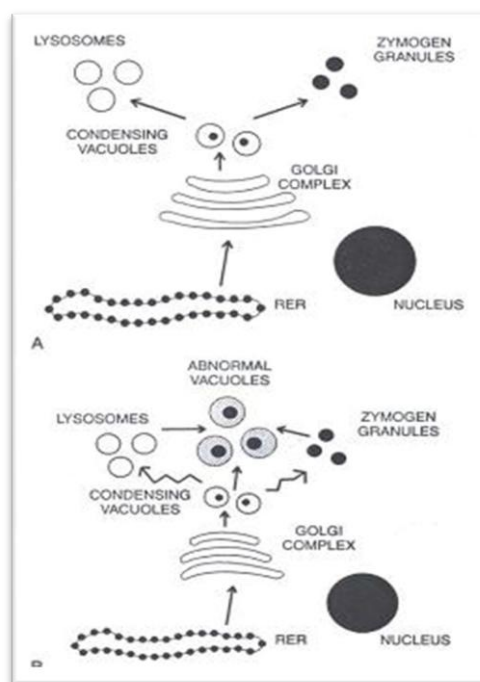


Figura 1.1 Normale (A) e anormale (B) produzione di enzimi digestivi e lisosomiali all'interno degli acini pancreatici. L'anomala fusione dei granuli di zimogeno con i lisosomi all'interno di vacuoli intracellulari provoca una precoce attivazione degli zimogeni stessi da parte delle proteasi lisosomiali, questo è considerato il momento di innesco della pancreatite (Ettinger & Feldman, 2010).

Enzimi provenienti da diversi siti, comprese alcune proteasi lisosomiali, sono in grado di attivare gli zimogeni pancreatici, ma di norma questa attivazione non si verifica fino a che non sono stati secreti nell'intestino tenue. L'enteropeptidasi, un enzima che viene sintetizzato dagli enterociti duodenali, è particolarmente efficace nel compiere l'azione di scissione del peptide di attivazione dal tripsinogeno e svolge un ruolo fondamentale nell'attivazione degli enzimi digestivi. Una volta attivata, la tripsina stacca il peptide di attivazione dagli altri zimogeni digestivi. Durante la sintesi, l'elaborazione, l'immagazzinamento e la secrezione, gli enzimi digestivi sono rigorosamente segregati dagli altri enzimi cellulari potenzialmente dannosi, come quelli lisosomiali (Mansfield, 2012).

Quando si verifica l'attivazione intrapancreatica spontanea del tripsinogeno, almeno due meccanismi contribuiscono a limitare l'attivazione di altri zimogeni. La tripsina ha la tendenza naturale ad autoidrolizzarsi, per cui la sua attivazione in piccole quantità tende a non avere conseguenze catastrofiche. Tuttavia, se dovesse verificarsi un'attivazione significativa, interverrebbe l'azione delle cellule acinose che contengono uno specifico inibitore della tripsina, l'inibitore pancreatico della tripsina secretoria (PSTI, *pancreatic secretory trypsin inhibitor*), che viene sintetizzato, segregato, immagazzinato e secreto insieme agli enzimi digestivi. Si ritiene che affinché il PSTI inibisca l'attività tripsinica debba essere presente una significativa attivazione del tripsinogeno all'interno delle cellule acinose o del sistema duttale. Tuttavia, questo meccanismo non funziona ai bassi livelli di pH presenti nei vacuoli di fusione.

La co-localizzazione degli zimogeni e delle proteasi lisosomiali (la più importante è la CATEPSINA B) con conseguente attivazione del tripsinogeno a tripsina sembra essere il fattore principale in grado di scatenare la pancreatite. A tale proposito, in uno studio recente è stato visto che la somministrazione concomitante di inibitori della CATEPSINA B diminuisce notevolmente lo sviluppo della patologia, ma non riesce a prevenirla completamente (Mansfield, 2012). Benché il ruolo svolto dalle proteasi lisosomiali sia di fondamentale importanza nello sviluppo della pancreatite, in alcuni studi sperimentali è stato visto che esistono altri meccanismi in grado di scatenare la malattia: tra questi sono stati identificati l'ipotensione (responsabile di una precoce attivazione della tripsina antecedentemente alla comparsa delle proteasi sulla superficie apicale), la mutazione del

gene cationico tripsinogeno associato a pancreatite ricorrente nell'uomo (anch'esso responsabile di inappropriata attivazione della tripsina), elevate concentrazioni di calcio intracitosolico (necessario per l'attivazione del tripsinogeno) (Mansfield, 2012).

Una volta avvenuta l'attivazione intracellulare e intraduttale del tripsinogeno in tripsina, l'ulteriore attivazione di tutti gli zimogeni (e in particolare della pro-elastasi e della pro-fosfolipasi) amplifica il danno pancreatico. L'attivazione di quantità progressivamente più grandi di proteasi e fosfolipasi all'interno della ghiandola è associata alla progressione di una lieve pancreatite edematosa verso una pancreatite emorragica o necrotica, con coinvolgimento multi sistemico e consumo degli inibitori proteasici plasmatici. Gli inibitori proteasici plasmatici, in particolare la alfa2 macroglobulina e l'inibitore della proteinasi $\alpha 1$, sono di importanza vitale nella protezione contro gli effetti, altrimenti fatali, degli enzimi proteolitici nello spazio vascolare. Una volta che si è avuta la deplezione dell' $\alpha 2$ macroglobulina, i cani muoiono rapidamente per coagulazione intravasale disseminata (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) acuta e shock, perché le proteasi libere attivano contemporaneamente i sistemi della chinina, della coagulazione, fibrinolitici e del complemento.

Il legame delle proteasi da parte dell' $\alpha 2$ macroglobulina esita in una conformazione che consente al complesso di venire rapidamente eliminato dal plasma attraverso il sistema reticolo endoteliale (RES, *reticulo- endothelial system*). Questa rimozione da parte del RES delle proteasi legate all' $\alpha 2$ -macroglobulina è importante, perché sono proprio queste proteasi che mantengono l'attività catalitica, in particolare nei confronti di substrati a basso peso molecolare. La funzione primaria dell'inibitore dell' $\alpha 1$ proteinasi ($\alpha 1$ -PI) è di inibire l'elastasi neutrofilica durante l'infiammazione. Benché le proteasi pancreatiche si leghino all' $\alpha 1$ -PI e siano efficacemente inibite, il legame è reversibile e la disponibilità dell' $\alpha 1$ -PI durante la pancreatite non è una caratteristica in grado di salvare la vita del paziente. L' $\alpha 1$ -PI funge probabilmente da inibitore transitorio e da intermediario nel trasporto delle proteasi all' α -globulina, in particolare nello spazio extravascolare, nel quale le grandi molecole di $\alpha 2$ macroglobulina non possono penetrare. Una volta iniziata l'attivazione enzimatica, nella progressione della pancreatite risultano importanti numerosi attivatori dell'infiammazione e radicali liberi. Questi mediatori vengono rilasciati principalmente dai neutrofili e dai macrofagi e sono rappresentati dal fattore di

necrosi tumorale α (TNF- α), dall'interleuchina (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, dall'interferone (INF) INF- α , INF- γ , dall'ossido nitrico (NO) e dal fattore attivante piastrinico (PAF, *platelect activating factor*) (Steiner, 2010; Mansfield, 2012).

Capitolo 3. Fattori predisponenti e manifestazioni cliniche

La pancreatite acuta colpisce tipicamente cani di media età, sebbene possano essere interessati cani molto giovani o molto anziani (Kook et al. , 2009; Watson & Bunch , 2009).

E' probabile che questa patologia sia multifattoriale con una predisposizione genetica e con l'intervento di fattori scatenanti: sebbene possa manifestarsi in qualsiasi razza, infatti, lo Schnauzer nano, il Boxer, il Cavalier King Charles Spaniel, il Collie e lo Yorkshire Terrier sembrano avere un rischio maggiore di sviluppare pancreatite acuta (Cook et al. , 1993; Hess et al. , 1999; Watson et al. 2007). In realtà, soltanto nello Schnauzer nano, in uno studio recente sono state identificate tre mutazioni del gene SPINK1 che potrebbero essere associate alla maggiore predisposizione nello sviluppo di pancreatite acuta (Bishop et al. , 2007). Un ulteriore lavoro condotto su cani appartenenti a questa razza (17 pazienti affetti da pancreatite acuta, 60 sani e 31 in cui non si conoscevano le condizioni di salute o patologiche a carico del pancreas), non è stato in grado di dimostrare l'associazione tra le varianti del gene e la possibilità di sviluppare pancreatite acuta; il limite di questo studio è stato, probabilmente, il fatto che delle tre varianti geniche soltanto una è stata valutata (Furrow et al. 2012). Recentemente è stata riscontrata maggiore incidenza di pancreatite acuta anche in cani di razza Bassotto tedesco, Laika e Alaskan Malamute (Pápa et al. , 2011). Le predisposizioni di razza in medicina veterinaria suggeriscono l'esistenza di analogie con la medicina umana in cui, fattori genetici, ambientali e metabolici contribuiscono allo sviluppo di pancreatite acuta (Whitcomb, 2013).

Pareri contrastanti esistono riguardo alla predisposizione di sesso nello sviluppo di pancreatite: secondo alcuni studi (Cook et al, 1993; Hess et al. ,1999) infatti, il genere femminile risulta maggiormente coinvolto; altri invece (Pápa et al. , 2011; Ruaux et al. ,1998) non hanno riscontrato alcuna prevalenza al riguardo.

Cani obesi sembrano essere più predisposti allo sviluppo di questa patologia, e questo può essere associato ad una dieta errata con conseguente iperlipidemia, ma non è chiaro se si tratti di una causa o di una patologia correlata. L'anamnesi spesso riporta un fattore scatenante come un pasto grasso o una indigestione. Uno studio retrospettivo condotto

su 198 cani affetti da pancreatite acuta, per valutare la relazione tra i fattori dietetici e l'insorgenza di pancreatite, ha confermato l'associazione tra una dieta inappropriata e lo sviluppo della patologia (Lem et al. ,2008). Un case-report ha dimostrato l'associazione tra una dieta errata e lo sviluppo di pancreatite acuta: il caso riguardava un cane femmina, meticcio, di 11 anni, presentata con segni di dolore addominale e vomito in seguito all'ingestione di rifiuti del cibo dei proprietari. La diagnosi eseguita sulla base dei segni clinici e degli esami specifici di laboratorio, ha subito evidenziato la pancreatite acuta. Il paziente è stato trattato con terapia specifica e di supporto e nell'arco di dieci giorni si è ottenuta la completa remissione dei sintomi (Shukla, 2010). Un ulteriore lavoro condotto su 35 cani sovrappeso, ha invece rilevato una correlazione tra lo stato di ipertrigliceridemia postprandiale e l'aumento delle concentrazioni sieriche della lipasi pancreatica canina (cPL), ma non è stata identificata alcuna associazione con lo sviluppo di patologie pancreatiche (Verkest et al. , 2012). Per quanto concerne lo Schnauzer nano, è stato eseguito uno studio coinvolgendo 17 pazienti con anamnesi remota di pancreatite e 34 pazienti mai colpiti da questa patologia. I risultati hanno rilevato che i livelli di trigliceridemia nel primo gruppo di pazienti erano molto più elevati per confronto al secondo gruppo, ciò ha dunque confermato il possibile legame tra l'ipertrigliceridemia e l'insorgenza della pancreatite, anche se dovrebbero essere condotti ulteriori studi per poter avere la certezza di questo fenomeno (Xenoulis et al. , 2011).

Altri motivi scatenanti possono essere terapie farmacologiche recenti come l'asparaginasi, (Shleis et al. , 2011) i sulfamidici, (Trepanier et al. 2003) lo zinco, (Blundell et al. , 2012; Hammond et al. , 2004) gli organofosfati, (Dalefield et al. , 1999) la clorotiazide, la vinblastina, l'azatioprina, il cisplatino. Alcuni studi (Gaskill et al. , 2000; Steiner et al. , 2008) hanno dimostrato l'aumentata incidenza di pancreatite acuta in pazienti epilettici in terapia con bromuro di potassio e fenobarbitale, in associazione o utilizzati singolarmente; ciò probabilmente è legato al fatto che, l'utilizzo di questi farmaci a lungo termine, può indurre nel paziente uno stato di ipertrigliceridemia (Kluger et al. , 2008). Per quanto riguarda i potenziali effetti del prednisone e desametasone, invece, da molto tempo è stato dimostrato che questi farmaci non intervengono nell'induzione della pancreatite del cane, in quanto inducono aumento dell'attività della lipasi non specifica, ma non della lipasi pancreatica canina (cPL), non inducono infiammazione (Fittshen et al. , 1984; Lucena et al. , 1999). Per contro, nell'uomo recentemente è stato dimostrato

l'effetto protettivo del desametasone in corso di pancreatite acuta sia in vitro che in vivo, in quanto riduce l'edema, l'infiltrazione leucocitaria e la necrosi del grasso peripancreatico (Kandil et al. , 2006). A tale proposito è però utile ricordare che, somministrazioni prolungate di farmaci corticosteroidi possono promuovere iperadrenocorticismi iatrogeno, con conseguente alterato stato lipidico (ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia) (Huang et al. , 1999) che, come detto in precedenza, può essere considerato un fattore di rischio nello sviluppo di pancreatite acuta.

Da uno studio recente di medicina umana è emerso che il rischio maggiore si verifica assumendo mesalazina, azatioprina e simvastatina (Nitsche et al., 2010). Anche la metformina sembra poter scatenare pancreatite acuta (Alsubaie et al. , 2013). Un ulteriore lavoro ha evidenziato l'attività promotrice di pancreatite acuta di due sostanze fitoterapiche quali l'*Harpagophytum procumbens* e le radici di valeriana (Douros et al. ,2013). Altra categoria di farmaci che può indurre pancreatite nell'uomo è quella degli ACE-inibitori: uno studio condotto su 745 pazienti di età compresa tra i 40 e gli 85 anni, (Eland et al. , 2006) ha dimostrato che questi farmaci, riducendo il tasso di degradazione della bradichinina, (Griesbacher et al., 2000) determinano la formazione di angioedema a livello del dotto pancreatico. Lo studio ha inoltre dimostrato che il rischio maggiore di contrarre pancreatite acuta si ha nei primi sei mesi di terapia e nel caso in cui siano utilizzati elevati dosaggi di questi farmaci (Eland et al. , 2006).

In medicina veterinaria un case-report ha evidenziato il probabile ruolo della clomipramina, appartenente alla classe di farmaci SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*), come ulteriore sostanza farmacologica in grado di promuovere lo sviluppo di pancreatite acuta canina (Kook et al. , 2009).

Nell' uomo sono riportati otto casi (tutti di sesso femminile) di pancreatite acuta probabilmente indotta dall'utilizzo del metronidazolo (O' Halloran, 2010). Sebbene il meccanismo d'azione di questo farmaco come fattore scatenante la pancreatite non sia ancora chiaro, una possibilità potrebbe essere legata al fatto che, in ambiente aerobio, il metronidazolo subisce delle reazioni di ossido-riduzione con liberazione di radicali liberi dannosi per le cellule β del pancreas, causando così pancreatite (Sura et al., 2000). Questo aspetto risulta particolarmente interessante in quanto, proprio grazie alle elevate

capacità di penetrazione del metronidazolo a livello pancreatico e al grado di copertura nei confronti della flora microbica tipicamente presente nel pancreas, questo antibiotico è paradossalmente indicato nel trattamento della pancreatite (de-Madaria et al. , 2009).

Patologie endocrine concomitanti come l'ipotiroidismo, l'iperadrenocorticismo o il diabete mellito aumentano il rischio di grave pancreatite fatale: a tale proposito risulta di fondamentale importanza identificare queste patologie durante la raccolta dei dati anamnestici (Hess et al. ,1999; Watson & Bunch, 2009; Steiner, 2010). La chetoacidosi diabetica si presenta frequentemente in concomitanza di pancreatite acuta: è probabile che lo stato di acidosi possa causare l'attivazione della tripsina e successivamente necrosi delle cellule acinari (Bhoomagound et al. , 2009).

Cani con pancreatite acuta presentano generalmente improvvisa comparsa di sintomi quali anoressia, depressione del sensorio, dolore addominale e vomito. Frequentemente si ha perdita di peso, febbre, poliuria/polidipsia e diarrea (Hess et al. , 1998; Steiner, 2010; Watson et al. , 2009). I segni all'esame clinico variano in dipendenza della gravità e dello stadio di pancreatite acuta e del grado di disidratazione e shock che si associa alla patologia (Mansfield, 2012).

Forme clinicamente più subdole possono manifestarsi soltanto con leggeri segni gastroenterici, tipicamente anoressia e, qualche volta vomito, seguiti dalla produzione di feci pseudo-colitiche, accompagnate da sangue fresco dovuto alla comparsa di peritonite locale nell'area del colon trasverso (Hess et al. , 1998; Watson et al. , 2009; Steiner, 2010). I segni clinici della pancreatite lieve, acuta e cronica nel cane sono scarsamente documentati, ma probabilmente molto variabili ed aspecifici. (Steiner, 2010). La malattia può non risultare affatto evidente dal punto di vista clinico. Di conseguenza, le forme lievi restano non diagnosticate nella grande maggioranza dei casi e frequentemente il paziente viene ricoverato senza ricevere una terapia specificatamente indicata per questa malattia (Pápa et al. , 2011).

Nei casi più gravi, invece, possono essere manifestati segni di disidratazione e shock come tachicardia, tachipnea, aumento del tempo di riempimento capillare, ipotermia (Mansfield et al. , 2012). L'insufficienza renale acuta può svilupparsi secondariamente all'ipovolemia e ischemia causate dal vomito (Zhang et al. , 2008). In questi casi è inoltre

possibile osservare la presenza di petecchie ed ecchimosi associate a DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*) mediate dalla cascata infiammatoria conseguente alla pancreatite (Mansfield, 2012). Difficoltà respiratorie associate a sindrome acuta respiratoria (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) rappresentano un'ulteriore complicazione in corso di pancreatite acuta (López et al. ,1995) e, sebbene la patogenesi non sia ancora molto chiara, molti fattori sembrano contribuire a questo fenomeno: liberazione di radicali liberi, fosfolipasi-A2, TNF α , fattore di attivazione piastrinica, enzimi proteolitici di origine pancreatica (Alves Júnior et al. , 1996). Ulteriore complicazione locale che si verifica in corso di pancreatite acuta è l' ostruzione delle vie biliari extraepatiche, che può essere conseguente ad una ostruzione meccanica del dotto biliare dovuta alla stretta vicinanza con il pancreas, oppure può essere secondaria ad una peritonite localizzata. Questa condizione si manifesta generalmente con segni di ittero intorno al terzo-settimo giorno dall'instaurarsi della patologia (Herman et al. , 2005). Uno studio retrospettivo condotto su 45 pazienti in cui era stata fatta diagnosi di ostruzione delle vie biliari extraepatiche, i quali alla visita clinica mostravano segni di ittero, anoressia, vomito, ha dimostrato che la principale causa di questo fenomeno è proprio la pancreatite acuta (Fahie et al. , 1995).

Alcuni animali manifestano il dolore addominale assumendo l'atteggiamento cosiddetto di "preghiera musulmana" (arti anteriori estesi, sterno appoggiato al suolo e i posteriori sollevati). Segni di dolore possono anche essere suscitati con la palpazione addominale, benché alcuni animali non reagiscano pur essendo colpiti da una grave pancreatite acuta. Il dolore addominale è il segno clinico più costante nell'uomo, essendo stato descritto in più del 90% dei casi. Per confronto, un'indagine condotta nel cane ha segnalato il dolore addominale nel 59% dei casi (Hess et al. , 1998; Steiner, 2010).

In alcuni casi si apprezza con la palpazione una massa nella parte anteriore dell'addome che rappresenta una zona di necrosi del tessuto adiposo e, occasionalmente, si riscontra una lieve ascite (Steiner, 2010; Watson & Bunch, 2009).

Nel 1986 l'International Association for the Study of Pain (IASP) ha definito il dolore come "un'esperienza sgradevole, sensoriale ed emotiva, associata a un danno tissutale in atto o potenziale, o descritto in termini di tale danno". Inoltre, poiché gli animali possiedono tutte le componenti anatomiche e fisiologiche necessarie all'elaborazione dello stimolo

nocivo, possono percepire il dolore a livello cosciente e non solo come stimolo riflesso; è per questo motivo che la IASP, pochi anni più tardi ha affermato che “l'impossibilità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo stia provando dolore e che sia necessario un appropriato trattamento per alleviarlo” (Bufalari & Lachin, 2012). In medicina veterinaria esistono pochissime documentazioni riguardo al dolore viscerale. Quello che sappiamo è il fatto che non sembrano esserci fibre nocicettive specifiche nei visceri. Gli stimoli afferenti di dolore viscerale che originano dagli organi viscerali (intestino, reni, milza, vescica, fegato) sono trasmessi dalle fibre A δ e C che decorrono lungo vie del sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Inoltre, fibre nervose afferenti del parasimpatico, principalmente vagali e splancniche sono responsabili della trasmissione di impulsi nocivi originati dagli organi viscerali, incluso il retto e la vescica. Questa differenza di trasmissione (componente simpatica e parasimpatica), dimostra che la maggior parte degli stimoli di dolore provenienti dai visceri non è percepita. Il pinzamento locale, la causticazione e il taglio generalmente non producono dolore quando applicate alle strutture viscerali (Muir, 2009). In condizioni normali dunque, gli stimoli atti a provocare il dolore viscerale sono diversi da quelli che provocano il dolore somatico: i nocicettori dei visceri rispondono infatti a stimoli quali la distensione della parete e la contrazione della tonaca muscolare nel caso dei visceri cavi (uretere, stomaco, intestino, utero) la distensione rapida della capsula nel caso dei parenchimi (fegato, milza, pancreas), l'ischemia transitoria della tonaca muscolare (come nel caso dell'angina pectoris), la necrosi della tonaca muscolare (come nel caso dell'infarto miocardico, intestinale e nella pancreatite acuta), la trazione sui legamenti viscerali e l'azione irritante di sostanze chimiche (come si verifica a livello della mucosa dell'esofago, dello stomaco e del duodeno). (Della Rocca & Feltri, 2010) E' importante ricordare, infine, che in presenza di processi flogistici e di danno tissutale si ha l'attivazione di una popolazione di recettori “silenti” che rendono i visceri sensibili alla puntura, alla causticazione e al pinzamento (Della Rocca & Feltri, 2010; Muir, 2009).

Il dolore comporta nell'animale una condizione di stress. Lo stress rappresenta la risposta biologica dell'animale verso tutti quei fattori che rompono o compromettono l'omeostasi dell'organismo e si manifesta attraverso modificazioni comportamentali, nervose, endocrine, ematologiche e metaboliche finalizzate al ripristino delle condizioni

fisiologiche. Un dolore non trattato o prolungato causa nell'animale una risposta di stress prolungata e distruttiva, caratterizzata da senso di affaticamento, disforia, mialgia, comportamento anormale e peggioramento delle performance fisiche. I segni clinici che possono manifestarsi in risposta al dolore sono aggressività, abbattimento, alterazione dell'appetito e di espressioni facciali, vocalizzazioni, postura anomala, zoppia. La concentrazione sierica di cortisolo è un indicatore della gravità di stress nella maggior parte delle specie. Il cortisolo stimola la gluconeogenesi, aumenta la proteolisi e lipolisi, promuove gli effetti delle catecolamine e ha azione antinfiammatoria. Il tasso di mortalità aumenta in soggetti che non sono in grado di produrre cortisolo. Durante questa fase vengono secrete anche catecolamine endogene quali epinefrina, norepinefrina e dopamina, responsabili di aumentata frequenza cardiaca, respiratoria, pressione arteriosa sistemica e gittata cardiaca (Muir, 2009).

Purtroppo attualmente nel cane non esiste un sistema universalmente riconosciuto per valutare in modo oggettivo il dolore acuto e cronico. Sicuramente, un'accurata valutazione clinica, la valutazione dei parametri fisiologici, le risposte metaboliche e neuroendocrine, le risposte comportamentali, la diagnosi preventiva, l'utilizzo di "Pain Scores", la risposta alla terapia, sono tutte strategie che se applicate in combinazione possono aiutare il medico veterinario a riconoscere un paziente sofferente e necessitante di terapia antalgica (Della Rocca, 2012). Non esistono ad oggi scale per la valutazione specifica ed oggettiva del dolore viscerale. Quello che è certo è il fatto che scale come la GPS (Glasgow Pain Score) non possono essere utilizzate in quanto unicamente studiate per la valutazione del dolore post-operatorio. Come verrà spiegato nella parte sperimentale, nel nostro lavoro è stata utilizzata la scala 4aVET.

Capitolo 4. Diagnosi

4.1. Diagnostica per immagini

Radiologicamente nelle patologie peritoneali possono essere apprezzate alterazioni localizzate causate da lieve aumento di fluidi o da peritonite localizzata: se questo si reperta nel quadrante craniale dell'addome una delle cause può essere la pancreatite acuta (Mahaffey et al. , 2002).

La frequenza e l'incidenza di alterazioni radiografiche causate da pancreatite acuta risultano variabili. I riscontri radiografici dei cani con pancreatite sono rappresentati da aumento della radiopacità, diminuzione del contrasto (aspetto "a vetro smerigliato") e granularità nella parte craniale destra dell'addome, dislocazione dello stomaco verso sinistra, ampliamento dell'angolo fra antro pilorico e tratto prossimale del duodeno, spostamento del duodeno discendente verso destra, spostamento di una massa situata medialmente al duodeno discendente, quadro gassoso statico nel duodeno discendente o pareti ispessite del duodeno discendente, quadro gassoso statico nel colon trasverso o spostamento caudale del colon trasverso, distensione gastrica indicativa di un'ostruzione del deflusso dello stomaco, ritardato passaggio del bario attraverso lo stomaco e il duodeno con corrugamento della parete duodenale. Sfortunatamente questi riscontri sono soggettivi e di solito non è presente una prova radiografica definitiva dell'esistenza della pancreatite. In uno studio, soltanto il 22% dei cani affetti da pancreatite acuta ha mostrato alterazioni radiografiche evidenti. (Hess et al. , 1998) Tuttavia, la radiografia addominale può fornire indicazioni sufficienti ad escludere o confermare diagnosi alternative (Mahaffey et al. , 2002; Steiner, 2010; Mansfield, 2012).

L'ecografia addominale è altamente specifica della pancreatite quando si applicano criteri rigorosi, con una sensibilità che può arrivare, nel cane, al 70% circa (Steiner, 2010). In condizioni normali, all'esame ecografico il pancreas non risulta un organo molto appariscente e, mentre nei cani di piccola taglia viene quasi sempre identificato, talvolta questo risulta impossibile nei cani di grossa taglia. I margini indistinti e la simile ecogenicità ed ecotessitura del parenchima pancreatico rispetto al grasso mesenterico contribuisce alla difficoltà di identificazione di questo organo. La presenza di gas o ingesta

nei segmenti gastrointestinali adiacenti potrebbe interferire con la valutazione ecografica, motivo per cui l'animale dovrebbe essere digiuno da almeno 12 ore (Saunders, 1991). La visualizzazione del lobo destro, di forma triangolare, risulta semplificata utilizzando come punto di repere il duodeno. L'ecogenicità di questa porzione anatomica risulta identica o leggermente ipoecogena rispetto al grasso mesenterico. Le dimensioni variano da 1-3 cm e la larghezza è intorno a 1 cm (Evans, 1993). Nella maggior parte dei cani possono essere visualizzate due strutture anecogene circolari nella porzione centrale del pancreas, che all'esame Doppler mostrano un flusso di corrente: queste rappresentano rami della vena e arteria pancreaticoduodenale. Una volta esaminato il lobo destro, possono essere valutati il corpo e il lobo sinistro, anche se risultano strutture meno facili da reperire. Il corpo del pancreas si trova dorsocaudalmente al piloro, tra lo stomaco e il colon trasverso (Hecht, 2007). Al fine di ottenere un preciso valore di riferimento riguardo allo spessore del pancreas e al diametro del dotto pancreatico in condizioni fisiologiche nel cane, recentemente è stato condotto uno studio su 242 pazienti che non presentavano segni clinici a livello del tratto gastroenterico. Le misurazioni sono state effettuate a livello del lobo sinistro, del corpo e del lobo destro del pancreas. Da ciò è emerso che, per quanto concerne lo spessore del pancreas, il range di riferimento è $6,5 \pm 1,7$ mm per il lobo sinistro, $6,3 \pm 1,6$ mm per il corpo, mentre per il lobo destro le dimensioni normali sono $8,1 \pm 1,8$ mm. Il dotto pancreatico è invece risultato $0,6 \pm 0,2$ mm a livello del lobo sinistro e $0,7 \pm 0,2$ mm a livello del lobo destro. Questi valori si sono rilevati più elevati in cani di taglia grande, mentre non sembra esserci alcuna correlazione con l'aumento dell'età dell'animale (Pennick et al. , 2013).

I cambiamenti ecografici associati ad infiammazione pancreatica variano in base alla sua gravità e al suo decorso. Nella pancreatite acuta, infatti, la diminuita ecogenicità dell'organo riflette la presenza di edema, emorragia e necrosi. L'aspetto del pancreas affetto da patologia infiammatoria può variare da un semplice ingrandimento della ghiandola, a quello di una struttura mal definita ipoecogena e disomogenea, fino alla presenza di multiple masse eterogenee. Il lobo destro del pancreas può passare dalla sua normale posizione, dorsale o dorso-mediale al duodeno, a dorso-laterale quando notevolmente aumentato di volume (Figura 4.1) Cambiamenti che coinvolgono lo stomaco o il duodeno adiacenti talvolta possono essere l'unica indicazione ecografica di

pancreatite; tali organi possono presentarsi distesi e ripieni di fluido, con parete ispessita e mostrare riduzione o assenza della peristalsi (ileo funzionale). Il duodeno, inoltre, può presentare il tipico aspetto “corrugato”. Le diagnosi differenziali riferibili a tali alterazioni gastro-duodenali associate a pancreatite, devono prendere in considerazione anche la peritonite focale per altra eziologia, gastroenteriti e neoplasie gastriche o intestinali. Un ulteriore segno di flogosi pancreatico è l’accumulo di liquido nello spazio peritoneale, soprattutto se l’area maggiormente interessata corrisponde al settore craniale destro dell’addome; questo non esclude che una grave pancreatite acuta possa generare un versamento peritoneale diffuso. Inoltre, normalmente si può rilevare una aumentata ecogenicità del grasso peritoneale peripancreatico, che assume un aspetto simil nodulare. Di fondamentale importanza è ricordare che, qualora l’esame ecografico non rilevasse alterazioni tali da poter fare diagnosi di pancreatite, questo non esclude la possibilità che il paziente sia comunque affetto da pancreatite (Hecht, 2007). L’ecografia addominale, oltre ad essere un ausilio diagnostico, trova impiego anche nel follow-up della pancreatite stessa, al fine di monitorarne la risoluzione piuttosto che la comparsa di lesioni conseguenti, quali le pseudocisti (Hess et al. , 1998; Lamb et al. , 1995; Pennick, 1998).

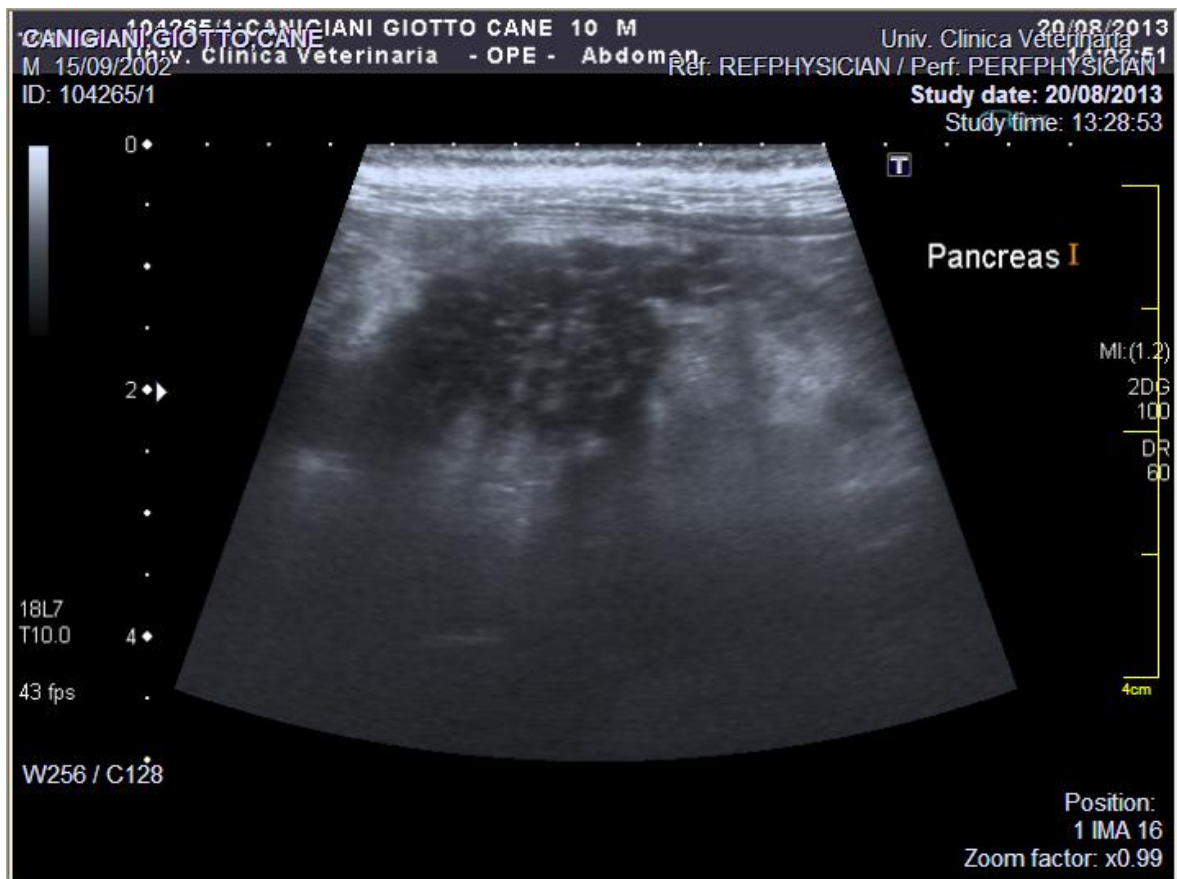


Figura 4.1 Il lobo destro del pancreas risulta aumentato di dimensioni e di forma irregolare, molto ipoecogeno e disomogeneo per la presenza di aree iperecogene rotondeggianti diffuse. Marcata iperecogenicità dell'area peritoneale circostante.

In medicina umana, l'associazione tra l'esame ecografico e gli esami emato-biochimici garantisce una sensibilità del 95% - 98% e una specificità del 100 %. Nel momento in cui si sospetta la pancreatite, è necessario eseguire l'esame ecografico: anche nell'uomo, l'aumento del volume della ghiandola, le alterazioni infiammatorie intorno al pancreas e l'ascite sono segni fondamentali per poter emettere una diagnosi precisa. La visualizzazione del pancreas e del tessuto peripancreatico può venir meno nelle forme gravi in cui si verifica meteorismo intestinale (Kiriya et al. , 2010).

Come dimostra uno studio eseguito su 70 cani affetti da pancreatite acuta, (Hess et al. , 1998) la sensibilità dell'esame ecografico nella diagnosi di questa patologia è intorno al 70%: per tale ragione, nel caso in cui sospettiamo la pancreatite, ma non vengono rilevati segni ecografici evidenti, è necessario ripetere l'esame nei 2-4 giorni successivi. Lo stesso è stato dimostrato in medicina umana: non tutte le forme di pancreatite manifestano segni ecografici immediatamente, per cui è necessario eseguire questo tipo di esame più volte (Kiriya et al. , 2010).

La tomografia computerizzata (TC) è la modalità più utile per la visualizzazione del pancreas e per l'identificazione della necrosi pancreatica nell'uomo, consente di definire con precisione la localizzazione e l'estensione delle aree necrotiche e delle raccolte fluide rispetto alle strutture adiacenti (Lucarotti et al. , 1993). Risulta indispensabile per definire la gravità della malattia ed il suo decorso, nonché per un'eventuale strategia chirurgica. Considerazioni di ordine economico e le dimensioni molto più piccole dell'organo, probabilmente ne limitano l'uso nel cane (Steiner, 2010).

Uno studio recente condotto su 19 cani per confrontare i criteri di specificità e sensibilità di sistemi diagnostici quali tomografia computerizzata con mezzo di contrasto, ecografia con mezzo di contrasto, ecografia B-mode, esame radiografico in pazienti con segni di addome acuto, ha rilevato abilità differenti dei vari sistemi nel riconoscere le alterazioni a carico dell'addome. Per quanto riguarda il pancreas, il sistema ecografico B-mode ha rilevato scarsa capacità di stima delle dimensioni delle lesioni pancreatiche rispetto all'ecografia con mezzo di contrasto; inoltre, l'utilizzo degli ultrasuoni ha determinato una sottostima del numero e della grandezza di lesioni specifiche per confronto con la tomografia computerizzata. Diversamente, l'utilizzo delle due metodiche ecografiche si è dimostrato molto efficace nell'identificazione di deficit di perfusione a carico dell'intestino e del pancreas, alterazione che invece non viene rilevata con la TC. Infine, tutte le tecniche hanno mostrato ottima accuratezza nel distinguere il paziente chirurgico dal non chirurgico (100% TC, 94% ultrasuoni, 94% esame radiografico) (Shanahan et al. , 2013).

Un lavoro di Jaeger et al. del 2003 è stato condotto su due cani di razza Schnauzer nano (entrambi trattati in passato per diabete mellito e iperadrenocorticism) presentati alla

visita clinica con vomito, anoressia, letargia. Gli esami di laboratorio mostravano neutrofilia con spostamento a sinistra, ipocalcemia, aumento della lipasi e amilasi sieriche e aumento degli enzimi epatici. All'esame ecografico entrambi i pazienti presentavano diffuse aree di tessuto pancreatico ipoecogene e foci di anecogenicità compatibili con necrosi, ascessi e formazione di pseudocisti. La tomografia computerizzata (TC) ha confermato la compatibilità con necrosi pancreatica. Uno dei due pazienti è stato trattato con terapia medica per 11 giorni e, il follow-up della TC ha evidenziato riduzione delle dimensioni pancreatiche e leggero aumento di contrasto, probabilmente indicatori di parziale risoluzione della pancreatite (Jaeger et al. , 2003).

Ulteriori metodiche potrebbero essere la risonanza magnetica addominale (RM), l'ecografia addominale con mezzo di contrasto e l'ecoendoscopia (EUS); in uno studio condotto su cinque cani adulti, in cui è stata indotta pancreatite attraverso la somministrazione di ceruleina, è stato dimostrato che, con l'utilizzo dell'ecoendoscopia, già dopo 60-90 minuti dall'inizio dell'infusione erano rilevabili i segni di pancreatite, mentre attraverso la ecografia transcutanea (TUS), soltanto dopo 120-150 minuti potevano essere valutate le alterazioni (Morita et al. , 1998). Per quanto utili in medicina umana, però, queste indagini prevedono costi troppo elevati da proporre nella clinica veterinaria (Steiner, 2010).

4.2 Diagnostica di laboratorio

Generalmente, le analisi di laboratorio di base (emogramma completo, profilo biochimico sierico, esame urine) non sono d'aiuto nell'arrivare ad una diagnosi specifica, ma è molto importante eseguirle in tutti i casi perché forniscono informazioni rilevanti sulla prognosi e aiutano a instaurare un terapia efficace (Mansfield, 2013; Watson et al. , 2009).

Il risultato più comune (59%) riscontrato all'esame emocromocitometrico nei cani con pancreatite grave è la trombocitopenia (Steiner, 2010). Talvolta questo dato può essere accompagnato da aumento dei livelli plasmatici di fibrinogeno, dei suoi prodotti di degradazione e da un prolungamento del tempo di protrombina (PT, *prothrombin time*) e del tempo di tromboplastina parziale (PTT, *partial thromboplastin time*). In uno studio retrospettivo condotto su 149 cani per valutare se anche in veterinaria così come in

medicina umana l'ipoantitrombinemia si presenta come fattore prognostico negativo di alcune patologie, è stato visto che questa condizione si verifica frequentemente in corso di pancreatite nel cane ed è associata ad un'elevato tasso di mortalità (Kuzi et al. , 2010). Tutto ciò trova risposta in una situazione di alterata coagulabilità associata ad aumento in circolo delle proteasi, che, nella peggiore delle ipotesi, evolveranno in una DIC (Watson, 2005).

La neutrofilia, spesso associata a spostamento a sinistra, è un riscontro ematologico comune nella pancreatite acuta, molto probabilmente come conseguenza di una risposta infiammatoria sistemica (Hess et al. , 1998 Steiner, 2010).

L'ematocrito può essere aumentato per effetto della disidratazione. Di contro si può osservare anemia, sia rigenerativa che non, soprattutto nelle forme croniche di pancreatite, per cause quali ulcerazioni gastrointestinali, iperazotemia, sepsi, o ridotta eritropoiesi come conseguenza della sindrome mal digestione/mal assorbimento (Hess et al. , 1998; Watson, 2005).

L'iperazotemia di solito riflette la disidratazione e l'ipotensione, ma può anche dipendere da un'insufficienza renale acuta secondaria (Hess et al. , 1998; Steiner, 2010).

Le attività degli enzimi epatici sono spesso aumentate, in particolare l'aumento degli indici di citolisi (ALT ed AST) è imputabile ad un danno di tipo ischemico o all'esposizione del fegato ad alte concentrazioni di prodotti tossici provenienti dal pancreas. Si può riscontrare necrosi e vacuolizzazione epatica (Hess et al. , 1998; Steiner, 2010, Watson, 2005;). Per quanto concerne gli indici di colestasi (ALP e GGT) e la bilirubinemia, il loro aumento è dovuto ad un eventuale ostruzione delle vie biliari intra ed extraepatiche conseguente alla flogosi pancreatico. Tali rilievi di laboratorio sono spesso accompagnati da ittero clinicamente evidente (Watson, 2005; Hess et al. ,1998; Mansfield, 2012).

Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia (condizioni che possono impedire la valutazione accurata di alcuni parametri del profilo biochimico) possono presentarsi come causa o come effetto della patologia pancreatico e, nel caso specifico della colesterolemia, il suo aumento è probabilmente secondario a colestasi (Hess et al. , 1998; Watson, 2005).

È comune l'iperglicemia conseguente ad iper glucagonemia, aumento delle concentrazioni di catecolamine e cortisolo (stress) o distruzione delle cellule degli isolotti pancreatici da parte dell'infiammazione. Alcuni cani diventano diabetici dopo aver superato episodi acuti di pancreatite (Steiner, 2010).

Non è rara però l'ipoglicemia conseguente a sepsi o SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) in caso di pancreatite acuta, mentre nella forma cronica è riconducibile a mal assorbimento o concomitante interessamento epatico (Watson, 2005).

L'ipocalcemia si verifica frequentemente in corso di pancreatite; se questo dato risulta moderato o grave, il paziente può presentare segni clinici di ipereccitabilità muscolare e neurologica, oppure sintomatologia più subdola da alterata funzione cardiaca (Holowaychuk, 2013). Solitamente è secondaria ad ipoalbuminemia, ma in genere lieve o moderata e raramente associata a segni clinici di tetania. L'ipocalcemia può anche essere dovuta all'aumentata sintesi di calcitonina glucagone-dipendente o, più verosimilmente, alla deposizione di sali di calcio (saponificazione) per un'eccessiva generazione di acidi grassi. Quest'ultimo meccanismo è alla base anche della riduzione della quota di magnesio circolante (Steiner, 2010; Watson, 2005).

Iponatriemia, ipokaliemia ed ipocloremia sono dovute all'importante perdita di secrezioni gastroenteriche che avviene con il vomito (Watson, 2005).

In medicina umana, l'esame emocromocitometrico in corso di pancreatite acuta è caratterizzato da leucocitosi neutrofilica, aumento dell'ematocrito e del fibrinogeno plasmatico, aumento della velocità di eritro-sedimentazione (VES). Per quanto riguarda il profilo biochimico le alterazioni più comuni sono iperglicemia ed ipocalcemia. Soltanto in caso di pancreatite di origine biliare (ossia conseguente a colelitiasi) si assiste ad un innalzamento precoce di bilirubina sierica, ALT, indici di colestasi epatica e trigliceridemia. Aumento di LDH, ipocalcemia, ipoalbuminemia, ematocrito > 50% sono considerati indici di gravità della malattia, così come VES elevata, leucocitosi neutrofilica, e ipercreatininemia (Frossard et al., 2008).

Per la diagnosi di pancreatite nel cane, sono stati utilizzati test volti a identificare numerosi enzimi pancreatici e zimogeni nel siero, come le attività di amilasi e lipasi, l'immunoreattività tripsino-simile del siero (cTLI, *trypsin-like immunoreactivity*), l'immunoreattività della lipasi pancreatica (cPLI, *pancreatic lipase immunoreactivity*), i complessi tripsina- α 1-proteinasi inibitore e i livelli sierici e urinari del peptide di attivazione del tripsinogeno (TAP, *trypsinogen activation peptide*). Le attività sieriche di amilasi e lipasi sono state utilizzate per diagnosticare la pancreatite del cane per parecchi

decenni, ma entrambe si sono ripetutamente dimostrate scarsamente sensibili e specifiche. In generale, il 50% circa dei pazienti con elevata attività sierica dell'amilasi o della lipasi non è affetto da pancreatite (Steiner, 2010).

4.2.1 Lipasi sierica

L'attività sierica della lipasi è stata valutata in cani sottoposti a pancreatectomia, riscontrando valori piuttosto normali, così come per un gruppo di cani affetti da insufficienza del pancreas esocrino (EPI, *exocrine pancreatic insufficiency*), in cui l'attività della lipasi nel siero non differiva significativamente da quella di cani clinicamente sani (Steiner, 2003). Inoltre, questo parametro è risultato essere maggiore proprio nei pazienti affetti da EPI piuttosto che nei sani, indicando chiaramente che l'attività della lipasi sierica proviene anche da fonti diverse dalle cellule acinose pancreatiche.

In uno studio sperimentale condotto su cavie di laboratorio, è stato visto che entro poche ore dall'inizio del processo infiammatorio, gli enzimi digestivi pancreatici, in particolar modo le proteasi, sono nettamente diminuiti (Keim et al. , 1994). Tutto ciò indica che le differenti forme molecolari di lipasi prodotte in altre sedi dell'organismo concorrono ad innalzare il valore dell'attività sierica di questo enzima; ci sono, infatti, molti tipi di cellule in grado di sintetizzare e secernere lipasi e, poiché non è possibile differenziare le isoforme mediante l'uso di un test catalitico, questa metodica non ha valore diagnostico in ambito di pancreatite canina. Molte patologie non di interesse pancreatico sono state associate ad un aumento della lipasi sierica: insufficienza renale, glomerulonefrite/glomerulosclerosi, necrosi epatica, degenerazione epatica grassa, carcinoma epatocellulare, carcinoma dei dotti biliari, emangiosarcoma cardiaco, adenocarcinoma del piccolo intestino, linfosarcoma del tratto gastrointestinale e amiloidosi. Lo stress da calore e la somministrazione di prednisone o desametasone possono causare un aumento dell'attività della lipasi nel siero del cane (Fittshten et al. , 1984; Lucena et al. 1999). Dunque, l'attività di questo enzima può essere utilizzata solo come test di screening fino a quando la diagnosi possa essere confermata da altre modalità diagnostiche più specifiche; infine, un eventuale innalzamento del suo valore deve essere interpretato con cautela, e considerato indicativo di pancreatite solo nel caso in cui superi da tre a cinque volte il limite di riferimento (Steiner, 2003; Ruaux, 2003).

4.2.2 Amilasi sierica

L'attività dell'amilasi sierica diminuisce significativamente nei cani dopo pancreatectomia, ma allo stesso modo cani pancreatectomizzati mantengono una normale attività sierica, dimostrando che ci sono fonti extra-pancreatiche per l'attività di tale enzima (Steiner, 2003; Ruaux, 2003). Cani con pancreatite sperimentalmente indotta hanno dimostrato elevati livelli sierici di amilasi e lo stesso è valso per cani con pancreatite spontanea; di contro un discreto numero di cani affetti da pancreatite spontanea ha dimostrato un valore sierico di amilasi nel range di normalità. Le patologie extra-pancreatiche che comportano un aumento dell'attività sierica della lipasi hanno lo stesso effetto sull'amilasi mentre, in contrasto con il suo effetto sulla lipasi sierica, la somministrazione di prednisone e desametasone in cani clinicamente sani ha portato ad una diminuzione dell'attività dell'amilasi. Questi dati suggeriscono che, come per la lipasi, anche in questo caso il test abbia un esclusivo valore di screening per la pancreatite canina (Steiner, 2003). E' inoltre importante ricordare che, essendo un enzima escreto a livello renale, nel caso in cui si verifichi un danno a questo livello è probabile che la concentrazione plasmatica dell'amilasi sia aumentata (Watson & Bunch, 2009). In medicina umana, uno studio condotto su 42 pazienti ha dimostrato che l'iperamilasemia si verifica anche in soggetti colpiti da una grave sepsi o in corso di shock settico, in completa assenza di alterazioni a livello pancreatico. Da ciò è dunque emerso che l'aumento di concentrazione di questo enzima non è una manifestazione biochimica di danno pancreatico acuto, motivo per cui il paziente andrebbe trattato sulla base della condizione clinica e non basandosi esclusivamente sui dati di laboratorio (Pezzilli et al. , 2011).

4.2.3 Peptide di attivazione del tripsinogeno

Le concentrazioni plasmatica ed urinaria del peptide di attivazione del tripsinogeno (TAP, *trypsinogen activation peptide*) dovrebbero fungere da marcatori specifici della pancreatite, dal momento che durante l'attivazione da tripsinogeno a tripsina questo piccolo peptide viene rimosso dalla molecola di tripsinogeno. In condizioni normali l'attivazione si verifica nel piccolo intestino, perciò cani sani presentano nulle o minime concentrazioni di TAP nel sangue circolante (Steiner, 2003). Durante la pancreatite, il tripsinogeno è attivato prematuramente nelle cellule acinose dell'organo e il TAP viene

rilasciato nello spazio vascolare. Tuttavia, una recente indagine ha riscontrato che le concentrazioni urinarie di TAP sono molto poco sensibili, anche se risultano altamente specifiche; la concentrazione plasmatica era leggermente più sensibile, ma presentava una specificità minore, cioè del 77%. A causa dell'elevato costo dell'esame, della limitata disponibilità dei laboratori che lo eseguono e della mancanza di stabilità del TAP, questo test è di scarsa utilità clinica per la diagnosi della pancreatite del cane (Steiner, 2010). Uno studio retrospettivo è stato eseguito per valutare la sensibilità e specificità di questo test. I pazienti inclusi nel lavoro sono stati divisi in tre gruppi: il primo gruppo era costituito da pazienti sani, il secondo comprendeva cani in cui era stata fatta diagnosi di pancreatite mentre il terzo gruppo era composto da pazienti non affetti da pancreatite, ma nei quali i segni clinici o gli esami emato-biochimici facevano sospettare questa patologia. Quest'ultimo gruppo è stato infine suddiviso in pazienti affetti da patologia renale e pazienti non affetti da patologia renale. I risultati hanno dimostrato l'efficacia di questo test come indicatore prognostico per la pancreatite del cane, ma dal momento che elevate concentrazioni si sono verificate anche in corso di grave patologia renale, è evidente il fatto che non possa essere utilizzato come unico test per la diagnosi di pancreatite canina. Inoltre, dovrebbero essere effettuate ulteriori indagini per spiegare il motivo per cui questo peptide si ritrovi nel plasma di animali sani e con un'ampia variabilità di concentrazione urinaria in questi soggetti (Mansfield et al. , 2000).

4.2.4 Immunoreattività tripsino simile

Il test dell'immunoreattività tripsino-simile (TLI, *trypsin-like immunoreactivity*) misura il tripsinogeno e la tripsina totali circolanti in un unico campione di siero prelevato a digiuno (8-12 ore), fornendo indicazioni funzionali specifiche del pancreas esocrino. Nei cani con EPI la TLI canina del siero è < 2,5 µg/L, a fronte di un valore normale compreso tra 5 e 35 µg/L, rappresenta per tanto il test di elezione per l'insufficienza pancreatica esocrina (Steiner, 2010). In modelli sperimentali di pancreatite acuta è stato visto che questo valore subisce un rapido aumento durante la fase iniziale della patologia, per poi diminuire altrettanto rapidamente (Simpson, 1989). Per questo motivo, molto spesso nel momento in cui viene effettuato il prelievo, questo test risulta già poco utile.

4.2.5 Immunoreattività della lipasi pancreatica

L'uso di test immunologici consente la valutazione specifica di lipasi pancreatica (cPL, *canine pancreatic lipase*). cPL è stata purificata dal pancreas canino, e l'antisiero contro cPL è stato coltivato nei conigli; la specificità dell'anticorpo contro cPL è stato dimostrato da esperimenti di immunolocalizzazione. Trentadue tessuti diversi da cani clinicamente sani sono stati raccolti e colorati con l'anticorpo anti-cPL. L'unico tipo di cellula a colorazione positiva per cPL è stata la cellula acinare pancreatica. Anche il test ELISA per la misurazione della lipasi pancreatica è stato sviluppato e validato, ed il range di riferimento ottenuto con questa metodica (misurazione effettuata su 74 campioni di siero di cani clinicamente sani) è 2,2-102,1 µg/L. Per mostrare la specificità di questo test in ambito di funzionalità pancreatica esocrina, la cPLI (*canine pancreatic lipase immunoreactivity*) è stata misurata in un gruppo di cani affetti da EPI ed i risultati hanno confermato le aspettative. La cPL sierica non è elevata nei cani con gastrite e insufficienza renale cronica sperimentalmente indotta; inoltre, non è influenzata dalla somministrazione di prednisone. Quindi, il cPLI rappresenta il test diagnostico attualmente disponibile più sensibile (Figura 4.2) e specifico per la pancreatite del cane (Steiner, 2003). Un ulteriore lavoro condotto su pazienti in cui erano state riscontrate alterazioni microscopiche e macroscopiche tipiche di pancreatite, ha dimostrato la massima sensibilità del test cPLI e Spec-cPL (Steiner et al. , 2008).

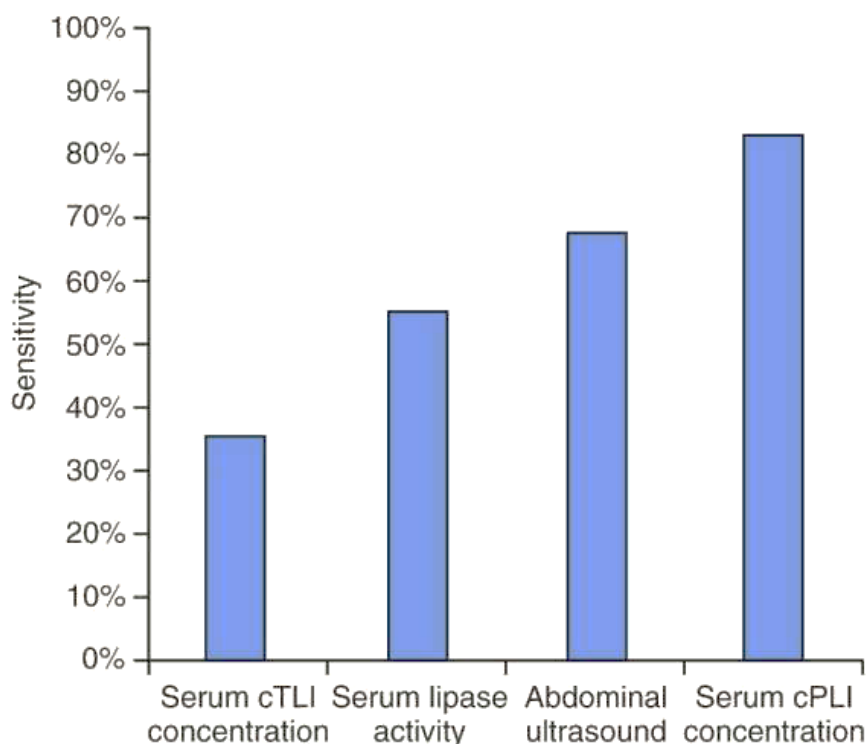


Figura 4.2. Confronto tra la sensibilità delle diverse modalità diagnostiche per la diagnosi di pancreatite. (Ettinger & Feldman, 2010)

Uno studio condotto su 70 cani necroscopizzati, i quali presentavano o meno segni istologici di pancreatite, al fine di confrontare la diversa sensibilità e specificità dei diversi marker sierici utili per la diagnosi di pancreatite, ha rilevato la superiorità dello Spec-cPL test per confronto alle altre procedure diagnostiche: la sensibilità di questo test è infatti risultata, in quello con cut-off 400 µg/L, 21% nelle forme di pancreatite lieve e 71% nelle forme moderate-gravi. La specificità è invece del 100% in entrambe le forme di patologia. Per quanto riguarda il test cTLI, la sensibilità si è rivelata del 30% e 29% e la specificità 100%. Amilasi e lipasi sierica invece, sono risultate con una sensibilità pari al 7%, 14% e 54%, 71% rispettivamente nelle forme lievi e moderate-gravi. La specificità è del 100% per quanto riguarda l'amilasi sierica, mentre per la lipasi è risultata 43%. Da questo studio è dunque emersa la superiorità dello Spec-cPL test rispetto agli altri, sia in termini di sensibilità che di specificità (Trivedi et al. , 2011).

Un ulteriore lavoro condotto su 32 cani necroscopizzati, 20 dei quali non mostravano alcuna evidenza istologica di pancreatite, ha evidenziato una specificità del cPL test pari all'80% (cut-off 200 µg/L) e 90% (cut-off 400 µg/L). All'esame istologico, in ogni sezione sono stati valutati processo infiammatorio e la fibrosi, così da poter ottenere uno score per ciascuno di questi rilievi. I risultati hanno dimostrato una significativa, ma abbastanza bassa correlazione tra la concentrazione della cPL e il processo infiammatorio, mentre non vi era associazione tra cPL e fibrosi. Da ciò è emerso che il test della cPL ha una buona specificità per cani non affetti da pancreatite, ma non per pazienti affetti da forme lievi o moderate di malattia e possono essere ottenuti sia falsi positivi che falsi negativi. Questo studio suggerisce dunque che, nel caso si in cui si sospetti pancreatite, il paziente deve essere sottoposto a ulteriori accertamenti come l'esame ecografico, per poter escludere risultati non attendibili (Mansfield, 2012). Anche Xenoulis et al. , 2013, ha dimostrato come lo Snap-cPL test rappresenti un esame elettivo nel caso in cui sia sospettata pancreatite acuta, ma dal momento in cui possono risultare falsi positivi e falsi negativi, è sempre meglio ricorrere ad ulteriori procedure diagnostiche. Un ulteriore studio eseguito su 84 pazienti (27 non affetti da pancreatite e 54 con sintomatologia clinica sospetta) per valutare l'accuratezza dei Spec-cPL e Snap-cPL test ha confermato l'alta sensibilità di questi rispetto all'esame di amilasi e lipasi sieriche. Il risultato positivo di questi test ha un buon valore predittivo positivo in pazienti con pancreatite acuta e buon valore predittivo negativo in pazienti non affetti dalla malattia (McCord et al. , 2012). Importante è infine ricordare che, in uno studio condotto su 195 cani di razza Schnauzer nano (il primo gruppo presentava ipertrigliceridemia mentre il secondo aveva normali valori sierici di trigliceridi) è stata confermata un'importante relazione tra lo stato di ipertrigliceridemia (soprattutto se grave, >862 mg/dL) e la positività del test cPLI in questa razza, motivo per cui potrebbe indurre in errore nell'emissione della diagnosi di pancreatite acuta (Xenoulis et al., 2011).

Recentemente, un lavoro effettuato per valutare gli ultimi progressi in ambito di diagnosi delle patologie gastroenteriche del cane, ha evidenziato lo stato di ipocobalaminemia che si instaura in corso di patologie pancreatiche. Il test TLI, qualora dia risultato di diminuita concentrazione sierica, è molto sensibile e specifico per effettuare diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina; l'aumento di concentrazione, invece, è specifico per la diagnosi di danno pancreatico, ma molto meno sensibile. Il test della lipasi pancreatica è

attualmente il più specifico e sensibile per identificare un eventuale danno pancreatico e la pancreatite acuta, risulta invece meno sensibile in caso di pancreatite cronica (Dossin, 2011).

4.3 Esame citologico

Il prelievo eco-guidato mediante ago sottile di materiale cellulare proveniente dal pancreas è tecnicamente impegnativo, ma relativamente sicuro. Cani con pancreatite acuta hanno spesso evidenza di necrosi delle cellule acinose e infiltrazione neutrofila (figura 4.3) Tuttavia le lesioni possono essere localizzate e può essere difficile raccogliere un campione rappresentativo; quindi la mancanza di reperti anomali all'esame citologico di un aspirato pancreatico non esclude la pancreatite. (Steiner, 2010)

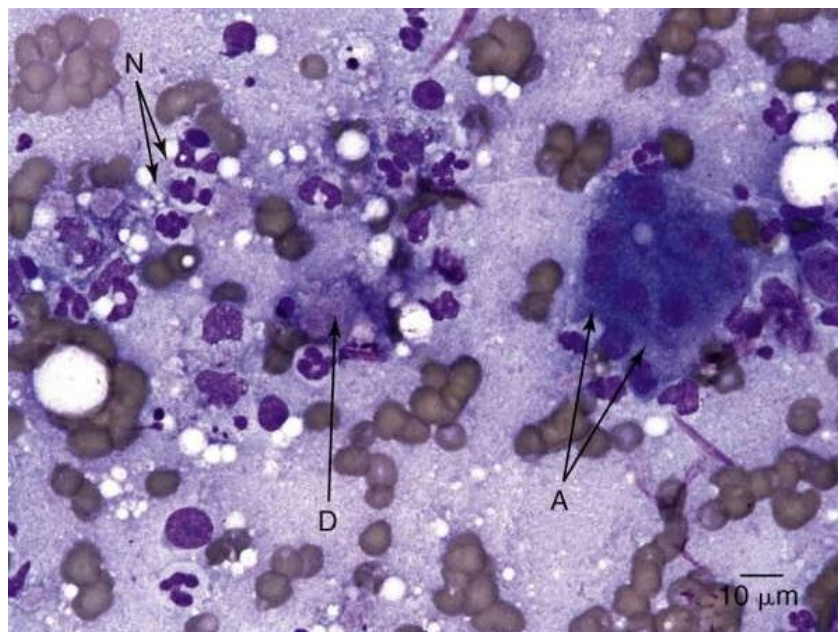


Figura 4.3. *Preparazione citologica di un aspirato con ago sottile del pancreas di un cane con sospetta pancreatite. Infiltrazione neutrofila (N); cellule acinose intatte (A); detriti cellulari (D), suggestivi di necrosi pancreatica (Ettinger & Feldman, 2010).*

4.4 Esame istopatologico

La biopsia pancreatica prelevata mediante laparotomia esplorativa o laparoscopia è spesso considerata il *gold standard* per la diagnosi della pancreatite del cane, ma presenta dei limiti. L'esame istologico rileva infatti che, molto frequentemente, la distribuzione della pancreatite è focale e altamente localizzata e per poter rilevare il processo infiammatorio dovrebbero essere eseguite più biopsie (Newman et al. , 2004). Un ulteriore problema dell'esame biotico pancreatico è che lesioni istopatologiche a carico del pancreas esocrino sono molto comuni, quindi la presenza di infiltrato infiammatorio non sempre può essere considerata clinicamente significativa. Quindi, sebbene il riscontro di infiammazione e/o necrosi del pancreas possa essere considerato una prova definitiva della pancreatite, la sua mancanza (anche quando si valutano molteplici biopsie) non permette di escludere definitivamente la malattia. Infine, nei pazienti con pancreatite il rischio imposto dall'anestesia può essere elevato e questo fa sì che in questi casi il prelievo biotico sia potenzialmente dannoso (Steiner, 2010).

Capitolo 5. Terapia

La terapia e la prognosi di cani con pancreatite acuta dipendono dalla gravità delle condizioni iniziali. Una grave pancreatite acuta è una patologia molto seria, con alto tasso di mortalità e richiede cure intensive, mentre una terapia più moderata può essere gestita con fluidoterapia endovenosa e analgesici, e i pazienti con pancreatite lieve possono, a volte, essere gestiti anche con terapia domiciliare (Watson & Bunch, 2009).

Il modo più semplice e pratico di oggettivare la gravità della pancreatite, e quindi avere informazioni per la terapia e la prognosi, è il sistema di punteggio d'organo mutuato dalla medicina umana e modificato da Ruaux e Atwell, 1998; Ruaux, 2000. Tale sistema si basa sul numero di organi coinvolti, a parte il pancreas, che mostrano segni d'insufficienza o di compromissione alla presentazione iniziale ed è stato specificatamente sviluppato per la pancreatite acuta del cane (Tabella 5.1 e 5.2).

Criteri di giudizio della compromissione degli apparati per il sistema di valutazione a punti della gravità della pancreatite acuta del cane:

Apparato	Criterio di compromissione	Intervalli di riferimento
Epatico	Uno o più fra ALKP, AST e ALT, più di tre volte sopra il limite di riferimento.	
Renale	Urea ematica > 84 mg/dL Creatinina > 3 mg/dL	Urea ematica 15-57 mg/dL Creatinina 0,6 – 1,8 mg/dL
Leucocitico	> 10% bandati o conta tot. dei bianchi > 24x10 ³ / μL	Neutrofili banda 0,0 – 0,2 x 10 ³ / μL Leucociti totali 4,5 – 17x 10 ³ /μL
Pancreas endocrino	Glicemia >234 mg/ml e/o β-OH butirrato > 1 mmol/L	Glicemia 59 – 123 mg/dL β-OH butirrato 0,0 – 0,6 mmol/L
Tampone acido – base	Bicarbonato <13 o >26 mmol/L e/o divario anionico < 15 o >38 mmol/L	Bicarbonato 15 – 24 mmol/L Divario anionico 17 – 35 mmol/L

Tabella 5.1. *Criteri di giudizio della compromissione degli apparati per il sistema di valutazione a punti della pancreatite acuta del cane (Ruau et al. , 1998).*

Gravità	Punteggio	Prognosi	Mortalità imprevista (%)
Lieve	0	Eccellente	0
Moderata	1	Da discreta a buona	11
Moderata	2	Da discreta a sfavorevole	20
Grave	3	Sfavorevole	66
Grave	4	Infesta	100

Tabella 5.2. *Score di gravità in base al numero di organi coinvolti.*

Come verrà spiegato anche nel capitolo 6, uno studio retrospettivo è stato condotto su 61 pazienti per stabilire uno score di gravità clinica sulla base delle alterazioni endocrine, epatiche, renali, ematopoietiche, cardiovascolari, respiratorie, complicazioni locali a livello pancreatico e integrità della barriera intestinale. Lo score è stato confrontato con l'eventuale guarigione o morte del paziente e con la concentrazione sierica della C-RP (*C-Reactive Protein*) ed è stato dimostrato che la correlazione tra incremento della C-RP sierica e severità della pancreatite è garantita in un intervallo di tempo di 48 ore dalla comparsa dei sintomi clinici (Mansfield et al., 2008).

Qualora risulti possibile, le cause scatenanti di pancreatite devono essere trattate specificatamente o rimosse, anche se ciò risulta molto difficile dal momento che, nella maggior parte dei casi, la pancreatite del cane è di origine idiopatica. Se si ipotizza una pancreatite farmaco-indotta, è necessario interrompere le somministrazioni di qualsiasi agente sospettato di esserne responsabile e, se necessario, sostituirlo con uno alternativo non correlato (Steiner, 2010).

La terapia classica della pancreatite acuta si basa sul mantenimento dell'equilibrio idro-elettrolitico mentre il pancreas viene "messo a riposo" attraverso la sospensione del cibo per tre/quattro giorni (Steiner, 2010).

Tuttavia, alcuni studi (Mansfield et al. , 2011, Watson & Bunch , 2009) hanno messo in discussione la logica e l'opportunità della sospensione alimentare e sia la nutrizione parenterale sia quella enterale sono risultate ben tollerate dai pazienti con pancreatite. L'assunzione di cibo per via orale va probabilmente limitata soltanto nei pazienti che presentano vomito incoercibile e per il più breve periodo di tempo possibile (Steiner, 2010).

5.1 Terapia di supporto

La fluidoterapia endovenosa è fondamentale in tutti i casi di pancreatite, ad eccezione di quelli più lievi, per correggere la disidratazione, gli squilibri elettrolitici dovuti al vomito e al sequestro di fluidi all'interno del tratto gastroenterico atonico e, soprattutto, per garantire un'adeguata perfusione pancreatica: è infatti di vitale importanza prevenire

l'ischemia pancreatica associata a ridotta perfusione perché favorisce la necrosi (Watson & Bunch, 2009).

La concentrazione plasmatica degli elettroliti deve essere costantemente controllata. L'anomalia elettrolitica clinicamente più importante in corso di pancreatite acuta è sicuramente l'ipokaliemia, che può contribuire alla mortalità del paziente poiché causa debolezza muscolare e atonia gastrointestinale, contribuendo ai segni clinici della malattia e ritardo nella ripresa dell'alimentazione. La fluidoterapia aggressiva, intrapresa per affrontare la grave disidratazione e le perdite idriche ed elettrolitiche in atto dovute al vomito, incrementa ulteriormente le perdite renali di potassio, è necessario per tale motivo rilevare frequentemente la concentrazione sierica di potassio e, se necessario, ricorrere a un'integrazione parenterale (Tabella 5.3) (Watson & Bunch, 2009).

E' necessario inoltre monitorare i livelli sierici di creatinina ed urea per documentare la risoluzione dell'iperazotemia, escludendo così la presenza di un'insufficienza renale associata.

L'acidosi metabolica è probabilmente un evento comune nella pancreatite acuta, ma non è sempre presente e i pazienti che vomitano possono essere in alcalosi. Di conseguenza, non si devono effettuare tentativi di correzione alla cieca di sospette anomalie acido-base.

La difficoltà respiratoria, i problemi neurologici, le anomalie cardiovascolari, i disordini emorragici e l'insufficienza renale acuta sono tutti cattivi indicatori prognostici. Bisogna cercare di trattare queste complicazioni attraverso appropriate misure di supporto.

In medicina umana uno studio recente ha dimostrato che la fluidoterapia, se intrapresa precocemente (tra 24 e 72 ore dall'inizio della sintomatologia clinica) porta ad una maggiore possibilità di miglioramento delle condizioni cliniche del paziente (Warndorf et al. , 2011). Un ulteriore lavoro ha inoltre rilevato che l'utilizzo del Ringer Lattato ha effetti maggiormente benefici rispetto alla soluzione salina classica (Wu et al. , 2011). In letteratura veterinaria non sono riportate raccomandazioni riguardo l'utilizzo di una soluzione piuttosto che un'altra, ma probabilmente lo stato di acidosi prodotta dalla somministrazione della soluzione salina classica può contribuire direttamente alla

progressione del processo infiammatorio attraverso la stimolazione di citochine (Mansfield, 2012).

Vi sono dati che indicano che, in presenza di una grave pancreatite, si ha un marcato consumo degli inibitori proteasici plasmatici e che la saturazione dell' α 2-macroglobulina disponibile è rapidamente seguita da DIC acuta, shock e morte. La trasfusione di plasma o sangue intero (10 – 20 ml/Kg/die i.v.) per rimpiazzare l' α 2-macroglobulina può salvare la vita al paziente ed ha l'ulteriore vantaggio di assicurare il mantenimento delle concentrazioni plasmatiche di albumina. A tale proposito, in uno studio retrospettivo recente eseguito su 77 cani affetti da pancreatite acuta, per valutare l'efficacia della somministrazione di plasma fresco congelato non ha rilevato alcun miglioramento nei pazienti in cui era stata effettuata questa reintegrazione e, al contrario, il tasso di mortalità si è rilevato maggiore proprio in questi casi (Weatherton et al. , 2009).

Per espandere il volume plasmatico sono stati anche utilizzati i destrani a basso peso molecolare, che però possono aggravare le tendenze emorragiche. Inoltre, deve essere considerato il fatto che non contengono inibitori proteasici e non offrono importanti vantaggi rispetto alla somministrazione di plasma (Steiner, 2010). Studi al riguardo sono stati condotti su cavie di laboratorio (Schmidt et al. , 1996; Huch et al. ,1995), e hanno rilevato effetti benefici in corso di pancreatite acuta; ad oggi però non ci sono ancora studi condotti sul cane (Mansfield, 2012).

Concentrazione sierica di potassio (mEq/L)	Integrazione di KCl (mEq/L)	Velocità di infusione (ml/kg/h)
<2	80	6
2.1-2.5	60	8
2.6-3.0	40	12
3.1-3.5	28	18
3.6-5.0	20	25

Tabella 5.3. *Linee guida per l'integrazione di potassio nel cane (DiBartola,2012).*

5.2 Terapia antiemetica

In letteratura veterinaria non ci sono studi che attestano l'efficacia di ogni singolo farmaco antiemetico in corso di pancreatite nel cane (Mansfield, 2012).

Modelli sperimentali hanno dimostrato che infusioni di dopamina riducono la gravità del processo infiammatorio e aumentano la probabilità di guarigione (Karanjia et al. , 1990). Bassi dosaggi di dopamina sembrano, infatti, aumentare il flusso ematico splancnico mediante stimolazione dei recettori adrenergici. Poiché una delle conseguenze della pancreatite acuta può essere lo shock ipovolemico, considerando la sensibilità dell'intestino del cane all'ischemia da shock, è consigliabile preservare una buona perfusione a questo livello; inoltre la rottura della barriera mucosa intestinale gioca un ruolo chiave nello sviluppo dell'insufficienza multiorgano (Debaveye & Van den Berghe, 2004).

Fino a poco tempo fa la metoclopramide, un inibitore della dopamina, veniva ampiamente utilizzato, ma gli effetti sulla motilità gastrica possono, in alcuni soggetti, aumentare il dolore e stimolare il rilascio di enzimi pancreatici (Watson & Bunch 2009). Inoltre, esiste un teorico svantaggio nella somministrazione di questo farmaco in pazienti affetti da pancreatite acuta in quanto antidopaminergico, anche se il suo effetto sulla perfusione splacnica rimane dubbio (Mansfield, 2012).

Un farmaco di nuova generazione molto efficace, ad attività sia centrale che periferica, è risultato essere il maropitant (NK1 antagonista) somministrato sottocute al dosaggio di 1 mg/kg ogni 24ore, o in alternativa per via orale alla dose di 2 mg/kg ogni 24 ore (Mansfield, 2012). Inoltre, è stato ipotizzato un ulteriore effetto benefico del maropitant, in quanto, essendo un antagonista del recettore NK1 sembra che possa bloccare la produzione di sostanza P a livello delle terminazioni nervose dell'organismo. La sostanza P interviene nella regolazione della permeabilità capillare e nella patogenesi del dolore (Frossard et al. , 2002). Uno studio effettuato per valutare l'eventuale ruolo del maropitant nel controllo del dolore viscerale, è stato condotto attraverso stimolazione nocicettiva viscerale delle ovaie tramite accesso laparoscopico su otto pazienti di un anno di età. I risultati di questo studio hanno dimostrato che il maropitant ha diminuito la necessità di sevofluorano (riducendo quindi la MAC, *minima concentrazione alveolare*, di

questo anestetico gassoso) durante la stimolazione ovarica e del legamento ovarico, confermando quindi il potenziale ruolo di questo farmaco nel controllo del dolore viscerale (Boscan et al. , 2011).

5.3 Gastroprotettori

I soggetti con pancreatite acuta presentano un elevato rischio di ulcere gastroduodenali provocate da peritonite locale, per questo deve essere eseguito un accurato monitoraggio per rilevare la presenza di eventuale melena o ematemesi e, nel caso sia necessario, effettuare un trattamento con sucralfato e inibitori dell'acidità gastrica (anti H2: cimetidina, famotidina, ranitidina, oppure con inibitori della pompa protonica come l'omeprazolo). La cimetidina andrebbe evitata nei pazienti con concomitante epatopatia in quanto ha effetti sul citocromo P450. La ranitidina, invece, può essere usata anche in questi soggetti, ma avendo anche funzione di procinetico gastrico, in alcuni soggetti può provocare vomito e, se questo dovesse accadere, il trattamento deve essere sospeso. La famotidina non possiede tale caratteristica, per cui il suo utilizzo è preferibile (Watson & Bunch, 2009).

5.4 Terapia antibiotica

La principale causa di morte in corso di pancreatite acuta è l'infezione grave causata dalla traslocazione batterica. A tale proposito uno studio sperimentale condotto per sconfiggere l'infezione durante questa patologia, ha dimostrato l'efficacia di una nuova strategia attraverso l'infusione continua di antibiotici (Imipenem) a livello dell'arteria mesenterica craniale in cani in cui era stata indotta pancreatite (Takagi et al. , 2000).

La terapia con fluorochinoloni e sulfamidici si è dimostrata efficace nei pazienti umani, sia in virtù della loro buona capacità di penetrazione nel pancreas, sia perché efficaci contro la maggior parte dei batteri isolati da questa regione. Tuttavia essendo i sulfamidici potenzialmente epatotossici, in caso di interessamento epatico concomitante, o in via preventiva, è consigliabile l'associazione fluorochinolone-metronidazolo o fluorochinolone-amoxicillina (Watson & Bunch, 2009). È importante ricordare che

l'impiego di metronidazolo è vantaggioso sia in corso di concomitante infiammazione intestinale, sia in caso di proliferazione batterica secondaria ad ileo. Inoltre, anche questo antibiotico ha buone capacità di penetrazione nel pancreas ed è efficace contro la flora batterica presente nel pancreas (De-Madaria et. al, 2009).

5.5 Analgesia

E' un dato riconosciuto che nella pancreatite del cane si debba attuare una terapia analgesica anche se non si osservano evidenti segni di dolore in quanto frequentemente non viene manifestato alcun segno clinico, nonostante l'animale provi dolore. Inoltre, nella pratica, il fatto di andare a trattare il dolore solo in seguito all'instaurarsi del meccanismo nocicettivo è stato lentamente soppiantato da un approccio di tipo preventivo volto a impedire o ridurre la trasmissione dello stimolo dolorifico. Negli ultimi anni il controllo del dolore nel cane è diventato una componente essenziale delle cure veterinarie (Taylor, 2003). Lo sviluppo delle conoscenze scientifiche in termini di fisiopatologia del dolore, nonché la sensibilità dei proprietari riguardo la sofferenza dei propri animali, ha infatti fatto muovere molti passi avanti in questo campo, facendo sì che il controllo del dolore fosse in prima linea nell'ambito del "*compassionate care*" (Olgivie, 2004). Un adeguato controllo del dolore dovrebbe rappresentare uno dei principali obiettivi del medico veterinario, nell'ottica di migliorare la qualità dei pazienti: il dolore non può più infatti essere considerato semplicemente come un fenomeno sensoriale e non può essere ignorato il fatto che un danno e il dolore conseguente possono rendersi responsabili di alterazioni dei sistemi di regolazione omeostatica normalmente presenti nell'organismo (Olgivie, 2004) (Tabella 5.4).

Apparato	Modificazioni associate al dolore	Conseguenze
Cardiovascolare	>frequenza cardiaca >gittata cardiaca >pressione sanguigna >rischio di aritmie	Compromissione della funzione cardiovascolare
Respiratorio	>frequenza respiratoria <ventilazione	Ipossiemia Ipercapnia Acidosi >rischio atelettasia >rischio di polmonite
Gastrointestinale	>secrezione intestinale Ileo paralitico	Vomito Anoressia >rischio ulcere gastriche Dolore intestinale
Urinario	Ritenzione urinaria Ritenzione di sodio e acqua	Squilibri elettrolitici
Sistema metabolico	>metabolismo e consumo di ossigeno >catabolismo lipidico e glucidico	Ritardo nella guarigione delle ferite >catabolismo tissutale Perdita di peso
Sistema immunitario	Compromissione della funzione immunitaria	>rischio di infezioni e sepsi >diffusione metastatica dei tumori >rischio di recidive tumorali
Sistema nervoso	Sensibilizzazione	Iperalgesia e allodinia Accresciuta percezione del dolore Sviluppo di dolore cronico

Tabella 5.4. *Effetti negativi di un dolore non trattato (Grant, 2006).*

Tra le classi di analgesici più utilizzati, soprattutto nel paziente ospedalizzato, ci sono gli oppioidi. La nocicezione viscerale risulta essere molto più responsiva agli agonisti dei recettori k oppioidi, motivo per cui la somministrazione sistemica e locale di farmaci come il butorfanolo (agonista dei recettori k oppioidi) sembra essere più efficace nel trattamento del dolore viscerale (Muir, 2009).

In letteratura classica è riportata la petidina come farmaco di elezione nel trattamento del dolore viscerale, in quanto è l'unico oppioide che non altera la peristalsi intestinale, ma dal punto di vista analgesico non è efficiente. La morfina è sconsigliata in quanto provoca vomito e nausea.

Il Fentanyl è una molecola sintetica agonista dei recettori μ , κ , δ , sempre più utilizzato nel trattamento del dolore acuto. Ha una potenza e capacità sedativa 80-100 volte maggiore della morfina, è metabolizzato a livello epatico ed escreto a livello renale. Ha scarsa attività sul sistema cardiovascolare, talvolta può causare bradicardia di origine vagale. Può indurre depressione del centro del respiro, causando ipercapnia. Uno studio recente (Becker et al., 2013) riporta come effetto collaterale la disforia con una prevalenza che varia dall'1-22%. Molto spesso la disforia e il dolore sono confusi, se non valutati attentamente, in quanto caratterizzati da atteggiamenti comuni: vocalizzazioni, inquietudine, iper-reattività a stimoli esterni. Tuttavia, a tal proposito sarebbe utile avere ulteriori informazioni, per valutare la prevalenza di disforia conseguente alla somministrazione di fentanyl: tale manifestazione è legata a fattori quali la razza e le variabili fisiologiche.

Il metadone è una molecola sintetica agonista puro dei recettori μ , κ , δ , la cui efficacia analgesica è relativamente sicura (Dobromylskyj et al., 2000). Ha caratteristiche simili alla morfina, dalla quale però si differenzia sia per una maggior durata d'azione (Fukuda, 2010) che per la scarsa capacità di indurre il vomito e rilascio di istamina (Bufalari & Lachin, 2012). Come effetti collaterali può indurre scialorrea, bradicardia e, alla polipnea (panting) che si presenta nelle fase iniziali, si contrappone, in un secondo momento, una bradipnea più o meno marcata (Bufalari & Lachin, 2012).

La somministrazione di antiinfiammatori non steroidei (FANS) dovrebbe essere evitata a causa dell'aumentato rischio di ulcerazione gastroduodenale nei pazienti con pancreatite; inoltre alcuni FANS possono esacerbare il pericolo di insufficienza renale in pazienti ipotesi o in stato di shock. Gli inibitori delle ciclo-ossigenasi-2 presentano, in questo senso, un rischio inferiore, pertanto il loro impiego è da preferire rispetto agli inibitori non selettivi delle. Soluzioni alternative da prendere in considerazione nei casi più gravi, includono la ketamina a basso dosaggio per via endovenosa (che ha il vantaggio influire minimamente sulla motilità gastrointestinale) o la lidocaina per via endovenosa.

Nel caso di pazienti non ospedalizzati si presenta il problema di somministrare un analgesico efficace e facilmente amministrabile nella terapia casalinga: il tramadolo per via orale risulta essere una buona scelta terapeutica (Watson & Bunch, 2009).

La lidocaina è un anestetico locale impiegato comunemente al fine di bloccare la trasmissione del potenziale d'azione e quindi dello stimolo nocicettivo quando viene a contatto con la fibra nervosa attraverso una somministrazione per via epidurale, topica e di infiltrazione. Recentemente essa è stata utilizzata anche per produrre un'azione analgesica a livello sistemico, tramite la somministrazione in infusione continua. I primi studi riguardanti l'applicazione clinica della lidocaina somministrata per via endovenosa sono stati condotti da Bartlett & Hutaserani nel 1961 che dimostrarono che l'efficacia analgesica del farmaco era spesso correlata ad importanti effetti collaterali; circa una ventina di anni dopo la sua farmacocinetica è stata riesaminata con successo, tant'è che il farmaco è impiegato comunemente in infusione nel trattamento sia del dolore neuropatico (nevralgie, fibromialgie, ecc.) che viscerale (Mama, 2009). Nel cane anestetizzato l'utilizzo di lidocaina in infusione riduce la minima concentrazione alveolare dell'anestetico gassoso, dimostrando così il potere analgesico di questo farmaco, e induce un effetto sedativo durante il ricovero, rendendo il paziente più calmo, ma la ripresa risulta prolungata (Valverde et al. , 2004). Per quanto concerne gli effetti procineici e antinfiammatori della lidocaina nel cane non ci sono studi in grado di confermare o meno l'efficacia di questo farmaco. Diversamente, nella specie equina, già da qualche anno viene utilizzata la lidocaina, proprio perché è stato dimostrato l'effetto procinetico e antinfiammatorio in questa specie (Cook et al. , 2009; Torfs et al. , 2009).

RECUVYRA® (Fentanyl transdermico). Nel tentativo di estendere la breve durata d'azione del fentanyl, nell'ottobre 2011 l'Agenzia Europea per i Medicinali ha approvato l'impiego di un nuovo prodotto: Recuvyra® è la prima formulazione transdermica, a base di fentanyl 50 mg/ml registrato per il controllo del dolore postoperatorio del cane, associato a interventi chirurgici ortopedici e dei tessuti molli (Kukanich & Clark, 2012). La via di somministrazione transdermica riconosce diversi vantaggi quali la scarsa invasività, la possibilità di evitare il tratto gastro-intestinale, compreso l'effetto di primo passaggio epatico e infine, continuo e costante rilascio di farmaco che permette di evitare gli effetti

collaterali comunemente associati alla somministrazione di boli. Una volta applicato sulla cute della regione interscapolare, nell'arco di 5 minuti il prodotto è completamente assorbito nello strato corneo e a partire da questo, il farmaco si distribuisce dagli strati più profondi della cute nella circolazione sistemica (Freise et al., 2012). Oltre all'azione analgesica, derivante soprattutto dal legame con i recettori μ localizzati a livello encefalico e nel midollo spinale, Recuvyra® determina delle modificazioni a livello cardiovascolare, dove è stato dimostrato che la somministrazione del principio attivo, alla dose consigliata, è associata a una diminuzione della frequenza cardiaca, ma non del volume di eiezione, fatto che probabilmente sta a significare che la gittata sistolica aumenta in maniera proporzionale alla riduzione della frequenza. Come tutti gli oppioidi, anche Recuvyra va ad agire sul centro della termoregolazione, a livello ipotalamico, determinando una riduzione della produzione di calore e incrementando contemporaneamente i meccanismi atti a disperderne. E' altrettanto importante sottolineare però, che a differenza di quanto avviene con l'utilizzo del cerotto a base di fentanyl, dove l'assorbimento di principio attivo risulta influenzato fortemente dalla temperatura, in questo caso, sia la velocità con cui il farmaco passa nel circolo ematico che l'azione analgesica risultano mantenute anche nell'eventualità di una riduzione della temperatura corporea. Recuvyra® va inoltre ad agire sia sul centro della fame che della sete risultando in una riduzione dell'appetito e dell'ingestione di acqua indipendentemente dal grado di sedazione mostrato dal paziente, associata ad una riduzione della produzione di feci e dell'urinazione (Kukanich & Clark, 2012).

Analgesico	Dosaggio
Buprenorfina	0,01-0,02 mg/kg SC, IM, IV
Butorfanolo	0,5-1 mg/kg per os ogni 6-12h 0,05-0,6 mg/kg SC, IM, IV ogni 6-8h; 0,1-0,2 mg/kg/h per CRI
Meperidina	5 mg/kg SC, IM ogni 2h
Metadone	0,2-0,4 mg/kg SC, IM ogni 4-6h
Fentanil patch	2-4 µg/kg/h patch
Tramadolo	2-5 mg/kg per os ogni 8-12h
Ketamina	2 µg/kg/min
Lidocaina	boli da 1 mg/kg IV poi 20 µg/kg/min per CRI

Tabella 5.5. *Farmaci analgesici usati in corso di pancreatite acuta e relativi dosaggi (SC sottocute, IM intramuscolo, IV endovena) (Nelson & Couto, 2009).*

5.6 Terapia antiossidante

Numerosi studi hanno confermato la formazione dei radicali liberi dell'ossigeno nelle fasi iniziali di tutte le forme di pancreatite e l'impatto negativo di questo fenomeno sul decorso della patologia; da qui traggono spunto le numerose ricerche circa il reale beneficio della terapia antiossidante in corso di infiammazione pancreatica.

In ambito umano l'ausilio della terapia antiossidante è piuttosto consolidato, soprattutto per quanto riguarda la forma di malattia cronica. A tale proposito, da un recente trial randomizzato è stata formulata una buona combinazione terapeutica, evidentemente utile anche per il controllo del dolore: selenio, metionina, vitamina E, vitamina C e β-carotene. Il processo infiammatorio pancreatico, il quale sembra essere il maggior

responsabile del dolore addominale in corso di pancreatite, è associato all'invasione da parte di cellule infiammatorie a livello perineurale, fenomeno che sembra esacerbare il dolore poiché le terminazioni nervose entrano in contatto diretto con le citochine e altri mediatori nocicettivi. In questo studio, l'utilizzo della terapia antiossidante sembra aver avuto effetto benefico su questo processo patologico, andando a ridurre significativamente il dolore addominale (Bhardwaj et al., 2009; Chauhan & Forsmark, 2010).

Diversamente, l'impiego in corso di pancreatite acuta non è supportata da un paragonabile successo. Mentre il lavoro di Xue et al. del 2008 ha mostrato risultati incoraggianti, con diminuzione dei tassi di infezione, insufficienza d'organo e mortalità, non è possibile affermare lo stesso per quello condotto nello stesso anno da Fuentes-Orozco et al., dal quale non emerge nessun significativo miglioramento clinico nei pazienti trattati con terapia antiossidante e i pazienti non trattati (Fuentes-Orozco et al., 2008; Xue et al., 2008).

Osservazioni simili sono scaturite da uno studio di Siriwardena et al. che ha incluso N-acetilcisteina, selenio e vitamina C in una terapia tripla; non ci sono state variazioni in termini di gravità di malattia fra i due gruppi (Siriwardena et al., 2007).

Un recente studio clinico ha indagato l'effetto di un trattamento antiossidante combinato in caso di pancreatite acuta, in base all'ipotesi che un intervento precoce potrebbe avere un effetto benefico sull'insorgenza della SIRS, prevenendo inoltre le complicazioni correlate. Dei 53 pazienti, inclusi entro 72 ore dalla comparsa dei sintomi, 30 sono stati trattati con un approccio standard e 23 hanno ricevuto un'integrazione con vitamina C, N-acetilcisteina e antoxyl per 7 giorni. La conseguenza per questi ultimi è stata una più breve degenza ospedaliera e una significativa riduzione dei marker ossidativi, ma purtroppo la casistica è abbastanza ridotta e questo costituisce sicuramente un limite per lo studio (Sateesh et al., 2009; Thareja et al., 2009).

Anche nello studio di Mohseni Salehi Monfared et al. i risultati si sono rivelati piuttosto eterogenei e non in grado di confermare o smentire l'utilità del trattamento (Mohseni Salehi Monfared et al., 2009).

Nell'interpretazione di questi risultati si dovrebbe considerare il fatto che la fisiopatologia di una condizione acuta non può essere paragonata ad una situazione cronica, in termini di capacità compensatorie dell'organismo. In questo potrebbe risiedere il maggior

numero di successi ottenuti dai trial condotti su pazienti affetti da pancreatite cronica, rispetto alla acuta (Hackert & Werner, 2011).

5.7 Farmaci antinfiammatori

Alcuni autori hanno suggerito l'impiego dei corticosteroidi nella pancreatite, poiché stabilizzano le membrane lisosomiali, riducono l'infiammazione ed alleviano lo shock, ma non si sono dimostrati utili in studi sperimentali. Inoltre tali molecole sono responsabili della riduzione della clearance delle proteasi legate alla $\alpha 2$ -macroglobulina attraverso il sistema reticolo-endoteliale. Pertanto, a meno che non si sospetti una pancreatite autoimmune, questi farmaci devono essere impiegati a breve termine negli animali in shock (Steiner, 2010).

5.8 Alimentazione

Studi recenti sull'uomo e meta-analisi sulla nutrizione in corso di pancreatite acuta hanno portato a modificare le raccomandazioni riguardanti il miglior modo di alimentare questi soggetti (Meier & Beglinger, 2006).

Evidenze sempre maggiori riguardo all'importanza della nutrizione enterale precoce dei pazienti con pancreatite si accumulano in medicina umana e studi in corso nell'uomo suggeriscono inoltre che sia di beneficio la somministrazione di alimenti immunomodulatori (Watson & Bunch, 2009).

Purtroppo non esistono ancora studi che valutino l'efficacia dell'alimentazione enterale sia precoce, sia ritardata nel cane con pancreatite ad insorgenza spontanea. Le raccomandazioni che vengono attualmente fornite si basano, quindi, su dati aneddotici, estrapolazioni dalla medicina umana e su studi sperimentali condotti esclusivamente sul cane. Nonostante ciò, le attuali raccomandazioni consistono nell'istituire, qualora sia possibile, una forma di alimentazione enterale. Più è grave la patologia, più è importante alimentare precocemente.

In uno studio effettuato da Mansfield, James et al. per valutare la tollerabilità della nutrizione enterale del cane tramite sondino da esofagostomia, è risultato che la

nutrizione enterale precoce rilasciata in prossimità del digiuno è ben tollerata dal cane. E' stato inoltre affermato che la nutrizione parenterale apporta maggiori problemi all'animale, legati soprattutto alla sepsi del catetere (Mansfield et al. , 2011). Un ulteriore lavoro eseguito per valutare gli effetti di una nutrizione precoce intradigiunale sulla produzione e rilascio di enzimi proteici in corso di pancreatite acuta, ha confermato il probabile effetto benefico di questa strategia per confronto alla nutrizione parenterale (Hl et al. , 2006).

Una volta cessato il vomito si devono offrire piccole quantità di acqua e, se non si riscontrano esacerbazioni dei segni clinici, si può gradualmente reintrodurre il cibo. La dieta deve preferibilmente avere un elevato contenuto di carboidrati (riso, pasta, patate) perché le proteine e i grassi sono stimolatori più potenti della secrezione pancreatica e forse hanno maggiori probabilità di indurre una recidiva. Se il miglioramento continua, si deve tentare la graduale introduzione di una dieta di mantenimento povera di grassi. In molti pazienti colpiti da un singolo episodio di pancreatite, l'unica terapia a lungo termine raccomandata è quella di evitare il consumo di pasti ricchi di lipidi. Nei pazienti con ripetuti attacchi di pancreatite può essere utile impiegare in modo permanente una dieta a ridotto contenuto di grassi. In alcuni pazienti, può essere necessario controllare farmacologicamente l'ipertrigliceridemia. Nonostante tutti gli sforzi, alcuni animali vanno incontro a forme ricorrenti di malattia (Steiner, 2010).

Capitolo 6: Prognosi

La pancreatite è una patologia imprevedibile, con una gravità ampiamente variabile e di difficile formulazione prognostica (Pápa et al. , 2011). I segni clinici che accompagnano alcune forme gravi, sono di solito seguiti dalla morte del paziente anche nel caso in cui vengano attuate misure di sostegno precoci. Tuttavia, alcuni cani riescono a riprendersi pienamente dopo un episodio grave, ma isolato. In altri casi, invece, una pancreatite cronica o ricorrente relativamente lieve o moderata persiste nonostante tutte le terapie ed il paziente muore durante una grave esacerbazione acuta della malattia o viene soppresso mediante eutanasia, poiché non si riesce ad ottenere la guarigione, né il proprietario è in grado di reggere i costi delle cure di sostegno a lungo termine (Steiner, 2010).

Da ciò si evince come sia di fondamentale importanza valutare la gravità della pancreatite attraverso un accurato e costante monitoraggio del paziente, con l'obiettivo di emettere affidabili previsioni su decorso e prognosi della malattia.

In medicina veterinaria, recentemente l'attenzione è stata focalizzata sulle variazioni delle concentrazioni circolanti delle proteine di fase acuta, in particolar modo la C-RP (C-Reactive protein), nella diagnosi e prognosi di condizioni infiammatorie acute e croniche. La produzione della C-RP è stimolata da alcune citochine in seguito al danno cellulare, come IL-1, IL-6 ed il *tumor necrosis factor- α* ; le principali funzioni biologiche della C-RP sembrano essere la promozione della fagocitosi batterica, l'induzione di altre citochine, l'inibizione della chemiotassi e la modulazione dell'attività dei neutrofili. Il valore sierico della C-RP è stabile ed aumenta in corso di svariate condizioni infiammatorie, inclusa la pancreatite (Mansfield et al., 2008). Secondo uno studio retrospettivo di 61 pazienti in un intervallo di due anni, nei quali era stata confermata diagnosi di pancreatite acuta mediante ecografia addominale o esame istopatologico, la correlazione tra incremento della C-RP sierica e severità della pancreatite è garantita in un intervallo di tempo di 48 ore dalla comparsa dei sintomi clinici (Mansfield et al., 2008).

A tale proposito è importante ricordare che lo Schnauzer nano rappresenta un'eccezione, in quanto il valore della C-RP circolante è fisiologicamente superiore. Resta ancora da

stabilire se tale caratteristica predisponga all'insorgenza di patologie quali iperlipidemia idiopatica, pancreatite ed aterosclerosi, che in effetti hanno una discreta incidenza in questa razza (Wong et al., 2011).

Allo stesso tempo, anche la carenza di proteina C (PC, *protein C*) e la diminuita generazione di C-RP in corso di pancreatite acuta grave contribuiscono alla compromissione dell'omeostasi coagulativa e alla difesa anti-infiammatoria. Questa condizione è stata associata allo sviluppo di una potenziale sindrome da insufficienza multiorgano (MOF, *multiple organ failure*) (Lindstrom et al., 2006).

Un ulteriore lavoro retrospettivo è stato condotto su 80 cani in un intervallo di quattro anni, la cui diagnosi di pancreatite era stata emessa sulla base della sintomatologia clinica, dell'innalzamento di amilasi e lipasi sieriche, in concomitanza di alterazione morfologica del pancreas all'esame ecografico. I pazienti sono stati valutati per alcune variabili fisiologiche (età, sesso, razza), sintomi e segni clinici ed alcuni parametri di laboratorio. In questo studio, soltanto l'ipotermia e l'eventuale acidosi metabolica hanno dato risultati significativi; pertanto tali condizioni sono da considerarsi prognosticamente negative nella pancreatite del cane (Pápa et al., 2011).

Come già accennato nel capitolo 4, recentemente uno studio retrospettivo è stato condotto su 149 cani per valutare l'eventuale presenza di ipoantitrombinemia in alcune patologie così come avviene nell'uomo e, nel caso, l'eventuale validità di questo parametro come indice prognostico negativo. Dai risultati è emerso che questa condizione si verifica frequentemente in cani affetti da pancreatite e, associati a questa alterazione sono stati riscontrati leucocitosi, alterazione della coagulazione, iperbilirubinemia e ipoalbuminemia. Inoltre, non meno importante, è il fatto che cani che presentavano ipoantitrombinemia hanno presentato elevato tasso di mortalità. Da ciò è emerso dunque che, questo parametro rispecchia ciò che avviene in medicina umana, sebbene non possa essere utilizzato singolarmente per poter stabilire una prognosi del paziente (Kuzi et al., 2010).

In medicina umana, tra i numerosi fattori prognostici e sistemi di punteggio proposti negli ultimi 30 anni, il sistema multifattoriale APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) garantisce il massimo valore predittivo (Tabella 6.1). Tale sistema consiste nella valutazione di 11 parametri fisiologici, in associazione con età e stato di salute. Il singolo paziente viene confrontato con altri 20.000, i cui profili fisiologici sono memorizzati in un *data base* centrale. Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio calcolato sulla base dei dati: l'aumento del punteggio si traduce in un maggior rischio di decesso durante il ricovero (Pavlidis et al., 2010).

Parametri fisiologici
temperatura rettale (°C)
pressione arteriosa media (mmHg)
frequenza cardiaca (n/min)
frequenza respiratoria (n/min)
PO ₂ (mmHg)
pH arterioso
sodio (mmol/L)
potassio (mmol/L)
creatinina (mg/dl)
ematocrito (%)
conta leucocitaria (x 10 ³ /mm)

Tabella 6.1. **Sistema APACHE II** in medicina umana (1989); sensibilità 85% (Pavlidis et al., 2010).

L'emoconcentrazione è considerato un semplice e utile marker prognostico, dal momento che pazienti con valori normali di ematocrito hanno presentato minimi rischi di insufficienza d'organo e morte (Pavlidis et al., 2010).

Più semplice è la valutazione prognostica mediante indici predittivi individuali, quali l'indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) maggiore di 30 kg/m², la comparsa di versamento pleurico o polmonare nelle prime 24 ore di ricovero ospedaliero, livelli sierici di creatinina maggiori di 2 mg/dl, la composizione del fluido peritoneale nelle prime 8 ore. La stessa pressione intraddominale può essere utilizzata come marker di gravità della patologia (Rosas et al., 2007).

In uno studio recente eseguito per valutare il significato prognostico del D-dimero, degli anticoagulanti naturali e dei parametri di coagulazione classici è emerso che i livelli sierici di antitrombina III e di D-dimero possono essere utilizzati per stabilire il grado di gravità della patologia e la prognosi (Badhal et al. , 2012).

Un ulteriore lavoro ha invece evidenziato fattori indipendenti connessi ad una cattiva prognosi: età superiore ai 65 anni, conta leucocitaria superiore a 13.000/mm³, livelli sierici di albumina inferiori a 2,5 mg/dL, calcio sierico al di sotto di 8,5 mg/dL e proteina C reattiva (C-RP, *C-reactive protein*) al di sopra di 150 mg/dL (González-Gasch et al., 2009).

Per quanto riguarda i parametri sierici si è dimostrato utile valutare i livelli di alcune proteine infiammatorie di fase acuta: C-RP, amiloide A, elastasi polimorfonucleare, interleukina-6, 8 e 10, fosfolipasi A2, β2-macroglobulina e procalcitonina. La CPR è il parametro più pratico da valutare, e garantisce la stessa sensibilità del sistema APACHE II a 48 ore dalla comparsa dei sintomi (Pavlidis et al., 2010). Un ulteriore lavoro in cui sono state valutate l' IL-6, l' IL 8, l' IL-10 e il sTNF α al primo giorno di ricovero, la CRP e l'elastasi pancreatica al terzo giorno di ricovero su 150 pazienti, ha confermato la validità di questi valori come indici prognostici di gravità e di complicazioni sistemiche nella pancreatite acuta. Il parametro più utilizzato rimane comunque la CPR in quanto è il test più economico e il più pratico da eseguire (Fisic et al. , 2013).

La procalcitonina, invece, risulta altrettanto attendibile già nelle prime 24 ore; inoltre è un indice indiretto di necrosi pancreatica (Modrau et al., 2005). Nel cane non esistono invece studi al riguardo.

Nell' uomo la combinazione tra interleukina-10 (IL-10 > 50 pg/ml) e calcio sierico (Ca < 6,6 mg / dl) è considerata il miglior indice predittivo di insufficienza d'organo entro le 12 ore (Mentula et al., 2005).

Recentemente il *fattore inibitore* della migrazione dei *macrofagi* (MIF, *macrophage migration-inhibitory factor*) come potenziatore della risposta delle citochine, è stato proposto come precoce marker di necrosi pancreatica (entro 24 ore) nell'uomo, ma ancora più importante, promette lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici da impiegare nella risoluzione della SIRS (Rahman et al., 2007).

In medicina umana dunque, il fattore prognostico più utile nella pancreatite è la CPR o, in alternativa, la procalcitonina (Pavlidis et al., 2010).

Capitolo 7: Studio Sperimentale

7.1 Introduzione

La pancreatite acuta del cane è una patologia che si riscontra abbastanza frequentemente nella clinica veterinaria e, nonostante i numerosi progressi raggiunti negli ultimi anni in ambito di tecniche laboratoristiche e di diagnostica per immagini abbiano garantito un importante ausilio per effettuare una corretta diagnosi di questa patologia, tutt'ora possono presentarsi delle difficoltà di inquadramento clinico del paziente.

Tale difficoltà è probabilmente dovuta al pleomorfismo sintomatologico di questa patologia: alcuni pazienti infatti, vengono portati con depressione del sensorio, anoressia/disoressia, vomito e dolore addominale (Hess et al. , 1998). In alcuni casi però la pancreatite acuta si sviluppa in una forma più subdola, con segni gastroenterici che si manifestano in modo meno eclatante e meno repentinamente. La malattia può non risultare affatto evidente dal punto di vista clinico e di conseguenza, le forme lievi restano non diagnosticate nella grande maggioranza dei casi e frequentemente il paziente viene ricoverato senza ricevere una terapia specificatamente indicata per questa malattia (Pápa et al. , 2011). È altresì vero, che alcuni pazienti affetti da pancreatite sottoposti a visita clinica, possono manifestare segni clinici indicativi di una patologia grave, come tachicardia, tachipnea, aumento del tempo di riempimento capillare, dovuti alla disidratazione e shock (Mansfield, 2012). In questi casi, se il problema non viene riconosciuto e trattato con un protocollo terapeutico adeguato, il paziente può morire in breve tempo (Pápa et al. , 2011).

Pertanto, la valutazione precoce della gravità della malattia e l'identificazione dei fattori di rischio che portano a gravi manifestazioni cliniche, sono fondamentali per la buona gestione di questa patologia.

Una volta effettuata quindi la diagnosi di pancreatite, risulta importante identificare i potenziali indicatori di gravità della patologia. In medicina veterinaria esistono pochi studi al riguardo: nel 2000, Ruaux ha mutuato e modificato un sistema di punteggio d'organo dalla medicina umana; tale sistema si basa sul numero di organi coinvolti, a parte il

pancreas, che mostrano segni d'insufficienza o di compromissione alla presentazione iniziale ed è stato specificatamente sviluppato per la pancreatite acuta del cane (Ruau, 2000). Nel 2008, Mansfield et al., hanno stabilito una buona correlazione tra l'innalzamento dei livelli sierici di C-RP e la gravità dei sintomi clinici in un gruppo di 61 cani affetti da pancreatite, in cui la diagnosi veniva emessa sulla base di ecografia addominale o esame istologico (Mansfield et al. , 2008). In un ulteriore lavoro retrospettivo condotto su 80 cani, in cui la diagnosi di pancreatite acuta era stata effettuata sulla base delle concentrazioni sieriche di amilasi e lipasi in concomitanza di morfologica evidenza di malattia all'esame ecografico, sono state prese in considerazione alcune variabili fisiologiche dei pazienti (età, sesso e razza), sintomi e segni clinici ed alcuni parametri di laboratorio, in correlazione alla prognosi a breve termine. Da ciò è emerso che soltanto l'ipotermia e l'eventuale acidosi metabolica hanno dato risultati significativi, e possono rappresentare fattori prognostici negativi (Pápa et al. , 2011).

Dopo aver identificato la gravità della patologia, è altresì importante riuscire a stabilire un piano terapeutico adeguato. Una grave pancreatite acuta è una patologia molto seria, con alto tasso di mortalità e richiede cure intensive, mentre una pancreatite più moderata può essere gestita con fluidoterapia endovenosa e analgesici, e i pazienti con pancreatite lieve possono essere gestiti anche con terapia domiciliare (Watson & Bunch, 2009). Particolare attenzione deve essere rivolta al controllo del dolore viscerale: è infatti un dato riconosciuto che nella pancreatite del cane si debba attuare una terapia analgesica anche se non si osservano evidenti segni di dolore, in quanto frequentemente non viene manifestato alcun segno clinico, nonostante l'animale provi dolore. Inoltre, nella pratica, il fatto di andare a trattare il dolore solo in seguito all'instaurarsi del meccanismo nocicettivo è stato lentamente soppiantato da un approccio di tipo preventivo volto a impedire o ridurre la trasmissione dello stimolo dolorifico. Un adeguato controllo del dolore dovrebbe rappresentare uno dei principali obiettivi del medico veterinario, nell'ottica di migliorare la qualità dei pazienti: il dolore non può più infatti essere considerato semplicemente come un fenomeno sensoriale e non può essere ignorato il fatto che un danno e il dolore conseguente possono rendersi responsabili di alterazioni dei sistemi di regolazione omeostatica normalmente presenti nell'organismo (Olgive, 2004).

Detto ciò, nasce la necessità di integrazione tra discipline quali la Medicina Interna, la Diagnostica per Immagini e l'Algologia, per poter gestire una patologia così complessa e molto spesso subdola, in un paziente in cui le condizioni cliniche potrebbero peggiorare molto rapidamente nel caso in cui non venga attuato un monitoraggio accurato e un protocollo terapeutico adeguato.

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di inquadrare la gravità della pancreatite e valutare la risposta alla terapia, con particolare attenzione al controllo del dolore viscerale.

7.2 Materiali e metodi

Lo studio prospettico ha previsto l'inclusione di cani presentati alla visita clinica presso l'Ospedale Didattico "M. Modenato" dell'Università di Pisa, durante un periodo di 9 mesi, nello specifico da gennaio a settembre 2013, in cui veniva formulata una diagnosi conclusiva di pancreatite acuta.

Sono stati inclusi nello studio soltanto i pazienti in cui è stato possibile confermare l'ipotesi diagnostica di pancreatite acuta sulla base della positività al test semiquantitativo della lipasi pancreatica specifica (cPLI) e/o pazienti che hanno mostrato evidenza morfologica di pancreatite acuta all'esame ecografico. I pazienti venivano sottoposti a queste due indagini diagnostiche in quanto presentavano sintomatologia riconducibile a pancreatite acuta, tra cui abbattimento del sensorio, anoressia/disoressia, nausea e/o vomito, diarrea, poliuria/polidipsia, ittero, ascite.

La valutazione del livello di lipasi pancreatica specifica è stata effettuata mediante l'impiego dello SNAP cPL-test® (Idexx Laboratories) su campioni di siero fresco dei pazienti.

Per quanto riguarda i criteri ecografici di valutazione della malattia, sono stati valutati i seguenti:

- Aumento di volume della ghiandola, con possibile alterazione dei rapporti con la porzione di duodeno adiacente;

- Ipocogenicità e/o disomogeneità del parenchima;
- Accumulo di liquido nello spazio peritoneale, soprattutto a carico del settore craniale destro dell'addome;
- Reattività del grasso peripancreatico;
- Corrugamento del duodeno;
- Valutazione della peristalsi intestinale.

Al fine di ottenere informazioni sulle condizioni generali dei pazienti, tutti sono stati sottoposti a visita clinica ed è stata effettuata la registrazione di parametri clinici quali: **frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), pressione arteriosa media (PAM)¹**, in quanto possono risultare alterati in un animale che ha dolore e/o in corso di squilibri metabolici, cardiovascolari e respiratori frequentemente riscontrati in corso di pancreatite; **temperatura rettale (T^o)²**, poiché spesso in corso di pancreatite acuta si riscontra febbre, oppure il paziente può essere in stato di ipotermia, che può rappresentare un fattore prognostico negativo di questa patologia (Pápa et al. , 2011).

Per quanto riguarda la scelta dei parametri ematobiochimici presi in considerazione, questa si è basata sui meccanismi patogenetici della pancreatite acuta, e sul fatto che questi rappresentino le più rappresentative modificazioni biochimico-cliniche in corso di tale patologia (Hess et al. , 1998).

Quindi sono stati presi in considerazione dell'**esame emocromocitometrico³**:

- Ematocrito (Hct);

¹ **Frequenza respiratoria (FR)**: misurata contando le escursioni misurate le escursioni della gabbia toracica dell'animale nell'arco di 1 minuto; intervallo di riferimento fisiologico: 10-30 atti/minuto;

Frequenza cardiaca (FC): misurata contando il numero di battiti del cuore per minuto (bpm) tramite auscultazione con fonendoscopio e valutazione contemporanea del battito del polso dell'arteria femorale;

Pressione arteriosa sistemica media (PAM): misurata tramite tecnica non invasiva, metodica oscillometrica (monitor multiparametrico EDAN M50).

² **Temperatura rettale(T^o)**: misurata con termometro elettronico; intervallo di riferimento fisiologico 37°-39°C

³ (Procyte DX, IDEXX Laboratories):

Ematocrito (HCT): calcolato come rapporto tra il valore del volume medio dei globuli rossi (MCV, *mean corpuscular volume*) e il numero degli stessi; il valore di riferimento è stabilito per 37,3 - 61,7%;

Conta leucocitaria (WBC, *white blood cells*): il valore di riferimento è stabilito per 5,05 - 16,76 K/ μ L;

Neutrofili segmentati: il cui valore di riferimento è stabilito per 3.69 - 11,9*10⁹/L;

Neutrofili banda: il cui valore di riferimento è stabilito per 0 - 0,3*10⁹/L

- conta leucocitaria (WBC);
- neutrofili segmentati e neutrofili banda.

In letteratura è ampiamente riportato che in corso di pancreatite acuta frequentemente si verifica neutrofilia con spostamento a sinistra; (Hess et al. , 1998; Steiner, 2010). L’ematocrito può essere aumentato a causa della disidratazione, viceversa può manifestarsi anemia, sia rigenerativa che non, per cause quali sepsi, ulcerazioni gastrointestinali, iperazotemia, anche se ciò si manifesta maggiormente nelle forme croniche di pancreatite (Hess et al. , 1998; Watson & Bunch, 2009).

Del **profilo biochimico**⁴ sono stati presi in considerazione: Proteine totali, Albumina, Colesterolo, Glicemia, Urea, Creatinina, Calcio totale, Proteina C Reattiva (C-RP).

Le proteine totali e l’albumina possono essere aumentati a causa della disidratazione, ma possono anche essere ridotti per perdite enteriche, malnutrizione, patologie epatiche concomitanti alla pancreatite (Watson e Bunch, 2009); l’ipercolesterolemia si verifica frequentemente in corso di pancreatite acuta e può presentarsi come causa o come effetto della patologia pancreatica e, l’aumento è probabilmente secondario a colestasi (Hess et al. , 1998). Diversamente, l’animale può presentare ipocolesterolemia che può essere dovuta a malassorbimento intestinale, ridotta sintesi o precipitazione del colesterolo in combinazione con il calcio durante il fenomeno di saponificazione per eccessiva generazione di acidi grassi. L’iperazotemia e l’ipercreatininemia di solito riflettono la disidratazione e l’ipotensione, ma possono anche dipendere da un’insufficienza renale acuta secondaria (Hess et al. , 1998; Watson & Bunch, 2009); la C-RP rappresenta un indice di gravità nella pancreatite acuta (Mansfield et al. , 2008) motivo per cui è importante prendere in considerazione questo parametro.

⁴ (Liasys, Assel s.r.l.):

Proteine totali (TP): il cui valore di riferimento è stabilito per 5,5 - 7,7 g/dL;

Albumina sierica: il cui valore di riferimento è stabilito per 2,5 – 4 g/dL;

Creatinina sierica: il cui valore di riferimento è stabilito per 0,8 – 1,5 mg/dL;

Colesterolo: il cui valore di riferimento è stabilito per 150 – 265 mg/ dL;

Calcio sierico totale: il cui valore di riferimento è stabilito per 8 - 12 mg/ dL;

Proteina C-Reattiva(C-RP): il cui valore di riferimento è stabilito per 0,0 – 0,30 mg/dL.

Per quanto riguarda l'**emogas analisi**⁵, invece, sono stati presi in considerazione:

- Calcio ionico (Ca^{++}), in quanto l'ipocalcemia si verifica frequentemente in corso di pancreatite e solitamente è secondaria ad ipoalbuminemia, ma può anche essere dovuta all'aumentata sintesi di calcitonina glucagone-dipendente o, più verosimilmente, alla deposizione di sali di calcio (saponificazione) per un'eccessiva generazione di acidi grassi (Steiner, 2010; Watson, 2005);
- Sodio ione (Na^+);
- Potassio ione (K^+);
- Cloro ione (Cl^-), poiché l'iponatriemia, l'ipokaliemia e l'ipocloremia si verificano frequentemente in corso di pancreatite a causa dell'importante perdita di secrezioni gastroenteriche che avviene con il vomito (Watson, 2005);
- pH, i lattati (Lac), i bicarbonati (HCO_3^-), la PCO_2 , e le basi forniscono importanti informazioni riguardo lo stato di perfusione del paziente, quindi valutazione del sistema cardiocircolatorio, dello stato metabolico e respiratorio del paziente.

⁵ (ABLserie 700 XP, A. De Mori)

Lattati (cLac): il cui valore di riferimento è <2

Bicarbonati (HCO_3^-): il cui valore di riferimento è stabilito per $20,8 - 24,2$ meq/L

PCO_2 : il cui valore di riferimento è stabilito per $33,6 - 41,2$ mmHg

Base: il cui valore di riferimento è stabilito per $-0,2 - 3,4$ mmol/L;

Calcio ione (Ca^{++}): il cui valore di riferimento è stabilito per $2,24 - 2,84$ mmol/L;

Sodio ione (Na^+): il cui valore di riferimento è stabilito per $145 - 154$ mEq/L;

Potassio ione (K^+): il cui valore di riferimento è stabilito per $4,1 - 5,3$ mEq/L.

pH: il cui valore di riferimento è stabilito per $7,351 - 7,443$

7.2.1 Valutazione della gravità

Con lo scopo di inquadrare la gravità della pancreatite in atto, nel nostro lavoro è stato deciso di utilizzare il sistema di valutazione a punti della gravità della pancreatite acuta stabilito da Ruaux & Atwell nel 1998 e successivamente modificato nel 2000 (Riaux, 2000). Come già spiegato nella parte introduttiva, questo sistema è stato mutuato dalla medicina umana e modificato specificatamente per la pancreatite acuta canina. Il punteggio, da 0 a 4, viene dato sulla base del numero di organi coinvolti, a parte il pancreas esocrino, che mostrano segni d'insufficienza o di compromissione alla presentazione iniziale; in particolare, questo score prende in considerazione gli enzimi epatici (fosfatasi alcalina (ALKP), aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT)), urea e creatinina, conta totale dei globuli bianchi (WBC) e neutrofili banda, la glicemia, i bicarbonati e il divario anionico (Tabella 7.1) e, in base all'alterazione o meno di questi parametri, la prognosi può essere eccellente (punteggio 0), da discreta a buona (punteggio 1), da discreta a sfavorevole (punteggio 2), sfavorevole (punteggio 3), infausta (punteggio 4) (Tabella 7.2).

Apparato	Criterio di compromissione	Intervalli di riferimento
Epatico	Uno o più fra ALKP, AST e ALT, più di tre volte sopra il limite di riferimento.	
Renale	Urea ematica > 84 mg/dL Creatinina > 3 mg/dL	Urea ematica 15-57 mg/dL Creatinina 0,6 – 1,8 mg/dL
Leucocitico	> 10% bandati o conta tot. dei bianchi > 24x10 ³ / μL	Neutrofili banda 0,0 – 0,2 x 10 ³ / μL Leucociti totali 4,5 – 17x 10 ³ /μL
Pancreas endocrino	Glicemia >234 mg/ml e/o β-OH butirrato > 1 mmol/L	Glicemia 59 – 123 mg/dL β-OH butirrato 0,0 – 0,6 mmol/L
Tampone acido – base	Bicarbonato <13 o >26 mmol/L e/o divario anionico < 15 o >38 mmol/L	Bicarbonato 15 – 24 mmol/L Divario anionico 17 – 35 mmol/L

Tabella 7.1. *Criteri di giudizio della compromissione degli apparati per il sistema di valutazione a punti della pancreatite acuta del cane (Ruaux et al. , 1998); per ogni organo coinvolto viene dato un punto.*

Gravità	Punteggio	Prognosi	Mortalità imprevista (%)
Lieve	0	Eccellente	0
Moderata	1	Da discreta a buona	11
Moderata	2	Da discreta a sfavorevole	20
Grave	3	Sfavorevole	66
Grave	4	Infesta	100

Tabella 7.2. *Score di gravità in base al numero di organi coinvolti.*

7.2.2 Valutazione del dolore

In questo lavoro la valutazione del dolore è stata effettuata mediante un punteggio ottenuto dalla scala del dolore 4aVET (figura 7.1). Il motivo per cui è stato deciso di utilizzare questa scala consiste nel fatto che permette di effettuare una valutazione accurata e ampia del paziente. La scala è suddivisa in sei categorie che comprendono: la valutazione del paziente in base all'attitudine generale, al comportamento interattivo, alla funzione cardiaca, all'eventuale reazione alle manipolazioni nel sito in cui viene avvertito dolore, all'intensità di reazione e, infine, viene dato un punteggio globale sul dolore, che può variare da 1 a 18, sulla base di tutte le valutazioni elencate. Questa valutazione è stata effettuata sia al momento del ricovero del paziente, sia nei tempi successivi (come verrà spiegato in seguito), per monitorare la risposta alla terapia. Associato a questo parametro, abbiamo dato importanza alla valutazione della peristalsi intestinale, sia per l'inquadramento iniziale del paziente, sia come risposta successiva alla terapia, basandosi sul fatto che l'ileo o l'eventuale rallentamento della motilità intestinale in corso di pancreatite acuta possa essere correlato al dolore addominale presente in questa patologia.

ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR







Identification :

.....

Date et heure

:	:	:	:

Appréciation globale subjective	Pas de douleur  Douleur intolérable	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Attitude générale	<p>Parmi les symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présente des modifications respiratoires • gémit • vousse le dos • reste figé en posture antalgique • s'agit e ou est abattu • perd l'appétit • regarde, mordille ou lèche la zone opératoire • boite, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer <p>- Aucun signe présent - 1 seul présent - 2 à 4 présents - 5 à 8 présents</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0 1 2 3
Comportement interactif	Est attentif et répond aux caresses, à la voix Répond timidement Ne répond pas immédiatement Ne répond pas ou répond de façon agressive	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Réaction à la manipulation de la zone opératoire	Pas de réaction visible ou audible - après 4 manipulations Réaction(s) visible(s) ou audible(s) - à la 4 ^e manipulation - à la 2 ^e et 3 ^e manipulation - à la 1 ^{re} manipulation ou non évaluable	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Appréciation globale subjective	Aucune réponse Répond faiblement, essaye de se soustraire Tourne la tête ou vocalise Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
SCORE TOTAL	1 à 5 :  6 à 10 :  11 à 15 :  douleur légère douleur modérée douleur sévère				

TRAITEMENT				
-------------------	--	--	--	--

Offert par **Vétoquinol**
 signe de VÉTÉNA

Figura 7.1. *Scala del dolore 4aVET* (Holopherne-Doran et al. , 2010).

7.2.3 Protocollo terapeutico

Dunque, una volta confermata la diagnosi di pancreatite acuta, valutato lo stato generale dei pazienti attraverso gli esami ematobiochimici e l'emogas analisi, stabilito l'indice di gravità sulla base del sistema di Ruaux, 2000, valutato il grado di dolore viscerale, tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati ricoverati e sottoposti ad un **protocollo terapeutico** che prevedeva:

- Fluidoterapia con Ringer Lattato inizialmente adeguata allo stato di disidratazione con cui si presentava il paziente e, una volta stabilizzata la condizione, veniva effettuata fluidoterapia di mantenimento a 2 ml/kg/h die; in caso di squilibrio elettrolitico veniva inoltre effettuata appropriata reintegrazione dell'elettrolita carente.
- antibioticoterapia effettuata mediante l'utilizzo di metronidazolo alla dose di 10 mg/kg e cefazolina alla dose di 22 mg/kg, per via endovenosa;
- terapia antiemetica con maropitant (Cerenia®) alla dose di 1 mg/kg, per via sottocutanea;
- terapia antiossidante con acetilcisteina, 50 mg/kg sid, per via endovenosa;
- bolo di lidocaina alla dose di 2 mg/kg e successiva infusione di lidocaina alla dose di 1 mg/kg/h per via endovenosa, sfruttato sia come farmaco analgesico che come eventuale azione promotrice della peristalsi intestinale: attualmente infatti, questo meccanismo d'azione è stato dimostrato solo nella specie equina (Torfs et al. , 2009), mentre non abbiamo informazioni al riguardo per quanto concerne il cane.

Per quanto riguarda la terapia del dolore, sulla base del farmaco oppioide impiegato i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: il primo gruppo ha ricevuto fentanyl transdermico (Recuvyra®) alla dose di 2,6 mg/kg (Gruppo Recuvyra), mentre il secondo gruppo ha ricevuto metadone alla dose di 0,2 mg/kg per via endovenosa, somministrato in base allo stato algico più o meno elevato del paziente, valutato attraverso il punteggio ottenuto dalla scala del dolore 4aVET (Gruppo metadone).

7.2.4 Monitoraggio del paziente

Oltre a tutti i parametri precedentemente elencati, valutati a T_0 (prima dell'inizio del trattamento terapeutico), il nostro studio ha previsto un monitoraggio costante del paziente a 4(T_4), 6(T_6), 8(T_8), 10(T_{10}), 24(T_{24}) e 32(T_{32}) ore dopo l'inizio del trattamento, per quanto riguarda i parametri di **dolore viscerale, frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), pressione arteriosa media (PAM), temperatura corporea (T^0)**.

La **peristalsi intestinale** è stata invece valutata a T_0 , T_{24} e T_{32} . Ulteriori valutazioni cliniche effettuate sono state l'urinazione, la defecazione e l'appetito o lo stato di anoressia/disoressia dei pazienti, considerando gli eventuali miglioramenti o peggioramenti clinici nel tempo. I parametri sono stati registrati in un'apposita cartella.

7.2.5 Analisi statistica

I dati dei parametri clinici sono stati valutati per la distribuzione normale mediante il test di D'Agostino Pearson e sono stati espressi come media e deviazione standard. Il confronto dei parametri clinici nel tempo è stato effettuato mediante analisi della varianza ad una via (ANOVA) per dati ripetuti, con un test di Tukey come post hoc. I dati non parametrici sono invece stati analizzati con un test di Friedman per dati ripetuti con un post hoc di Dunn's e sono stati espressi come mediana e range. Sono stati considerati significativi valori per $P < 0,05$.

7.3 Risultati

I pazienti inclusi nello studio sono 4 maschi, di cui uno castrato e 3 interi e 8 femmine, di cui 6 sterilizzate e 2 intere.

Le manifestazioni cliniche riferite dai proprietari, nonché motivo della visita, erano in particolare depressione del sensorio, anoressia/disoressia, manifestate dal 100% dei soggetti; il vomito era presente in 6/12 pazienti: alimentare in 4 soggetti, il non alimentare in un soggetto e biliare in un altro. La diarrea era presente in 4 pazienti e in un

soggetto era presente diarrea con muco. Otto pazienti manifestavano poliuria/polidipsia. Meno frequentemente si è riscontrato ittero (1/12 cani) e ascite (2/12 cani). Dei dodici pazienti, alla palpazione addominale 9 presentavano dolore, soprattutto a livello dei quadranti craniali.

Alla valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti (BCS, *Body Condition Score*), valutato in una scala da 1 a 9, 4 pazienti sono risultati sovrappeso, con BCS compreso tra 7,5 e 9; gli altri 8 pazienti, invece, si sono presentati con un buono stato nutrizionale (BCS 4,5-5). (German et al. , 2006)

Dieci pazienti su dodici sono risultati positivi al test della lipasi pancreatica specifica. Per i 2 pazienti in cui il test è risultato negativo, è stato possibile effettuare la diagnosi di pancreatite acuta sulla base di inequivocabili segni all'esame ecografico.

In tabella 7.1 sono riportati i risultati dell'esame ecografico di ciascun paziente, sulla base dei criteri ecografici presi in considerazione, già precedentemente elencati. Da ciò è emerso che, al momento del ricovero, 4 pazienti presentavano aumento di volume della ghiandola pancreatica, 7 pazienti manifestavano ipoecogenicità del parenchima pancreatico e 6 disomogeneità di questo. Per quanto riguarda il versamento addominale, soltanto 3 soggetti lo presentavano; 5 pazienti mostravano reattività del grasso peripancreatico e 3 pazienti avevano corrugamento del duodeno.

Paziente	Aumento volume pancreas	Ipoecogenicità parenchima	Disomogeneità parenchima	Versamento addominale	Reattività grasso peripancreatico	Corrugamento duodeno
Caso 1	-	+	+	-	+	-
Caso 2	-	-	-	-	-	+
Caso 3	-	+	-	-	+	-
Caso 4	-	-	-	-	-	-
Caso 5	+	-	+	-	-	-
Caso 6	+	+	-	+	+	-
Caso 7	-	+	-	+	+	+
Caso 8	+	+	+	-	-	-
Caso 9	-	+	-	+	-	+
Caso 10	+	+	+	-	+	-
Caso 11	-	-	+	-	-	-
Caso 12	-	-	+	-	-	-

Tabella 7.1 *Risultati della valutazione ecografica.*

In tabella 7.3 sono riportati i risultati dell'esame emocromocitometrico al momento della diagnosi (T_0), espressi come media e deviazione standard (σ). Dall'esame è emerso che il 50% dei soggetti aveva valori di ematocrito diminuiti (con valori maggiori di 37,3%, media $\pm 33,7$ %, $\sigma \pm 8,9$); in 8 pazienti era presente leucocitosi piuttosto marcata (con valori maggiori di 16,76 K/ μ L, media 24,2 K/ μ L, $\sigma \pm 13,5$), 9 pazienti hanno riportato neutrofilia (con valori maggiori di $11,9 \cdot 10^9/L$, media $19,3 \cdot 10^9/L$, $\sigma \pm 11,3$) e, 7 pazienti presentavano aumento dei neutrofili banda (con valori maggiori di $0,3 \cdot 10^9/L$, media $1,3 \cdot 10^9/L$, $\sigma \pm 1,3$).

Parametri	Valori di riferimento	Valore medio	σ
HCT (%)	37,3-61,7	33,7	$\pm 8,9$
WBC (K/ μ L)	5,05-16,76	24,2	$\pm 13,5$
Neu. Segmentati (10 ⁹ /L)	3,69-11,9	19,3	$\pm 11,3$
Neu. Banda (10 ⁹ /L)	0-0,3	1,3	$\pm 1,3$

Tabella 7.3: *Risultati dei parametri ematologici valutati nello studio, espressi come valore medio e deviazione standard (σ).*

In tabella 7.4 sono riportati i risultati del profilo biochimico effettuato al momento dell'emissione della diagnosi (T_0), espressi come media e deviazione standard (σ). Le analisi biochimiche riferiscono che nessun soggetto presentava ipoproteinemia, mentre un paziente è risultato iperproteinemico (con valori maggiori di 7,7 g/dL, media 7,2 g/dL, $\sigma \pm 0,7$); nessun paziente è risultato ipoalbuminemico, tutti presentavano questo parametro nel range di riferimento (compreso tra 2,5 e 4 g/dL, media 3,1 g/dL, $\sigma \pm 0,4$). Per quanto concerne l'urea, tutti i pazienti hanno presentato valori normali, tranne in un caso in cui questo parametro è risultato molto aumentato (con valore pari a 300 mg/dL, media 80,7 mg/dL, $\sigma \pm 95,8$); lo stesso è valso per la creatinina: tutti i pazienti avevano valori normali, tranne nel paziente in cui anche l'urea era molto alta (con valore pari a 4 mg/dL, media 1,5 mg/dL, $\sigma \pm 0,9$). Il calcio totale è risultato normale nel 100% dei soggetti (compreso tra 8 e 12 mg/dL, media 10,1 mg/dL, $\sigma \pm 0,8$), mentre la proteina C reattiva è risultata elevata in 9 pazienti (con valori maggiori di 0,3 mg/dL, media 1,7, g/dL, $\sigma \pm 0,9$). Per quanto riguarda il colesterolo, 10 pazienti su 12 hanno presentato ipercolesterolemia (con valori maggiori di 265 mg/dL, media 291 mg/dL, $\sigma \pm 91,5$), al contrario nessuno presentava ipocolesterolemia.

Parametri	Valori di riferimento	Media	σ
TP (g/dL)	5,5 - 7,7	7,2	$\pm 0,7$
Albumina (g/dL)	2,5 - 4	3,1	$\pm 0,4$
Urea (mg/dL)	20 - 60	80,7	$\pm 95,8$
Creatinina (mg/dL)	0,8 - 1,5	1,5	$\pm 0,9$
Calcio totale (mg/dL)	8 - 12	10,1	$\pm 0,8$
C-RP (mg/dL)	0 - 0,3	1,7	$\pm 0,9$
Colesterolo (mg/dL)	150 - 265	291	91,5

Tabella 7.4: Risultati dei parametri biochimici valutati nello studio, espressi come valore medio e deviazione standard (σ).

In tabella 7.5 sono riportati i risultati dell'emogas analisi a T₀; da questo esame è emerso che, per quanto concerne il calcio ione, quattro pazienti hanno presentato lieve deficit di questa forma (con valori inferiori a 2,24 mEq/L). Quattro pazienti risultavano ipopotassiemici (con valori inferiori a 4,1 mEq/L), mentre due pazienti hanno presentato iponatriemia (con valori inferiori a 145 mEq/L) e, per quanto riguarda il cloro, nessun paziente ha presentato alterazioni. I lattati sono risultati elevati in quattro pazienti (con valori maggiori di 2 mmol/L), le basi erano diminuite in tutti i pazienti tranne uno (con valori inferiori a -0,2 mmol/L), i bicarbonati sono risultati diminuiti in quattro pazienti (con valori inferiori a 20,8 mmol/L). Per quanto concerne la PCO₂, invece, è risultata nettamente diminuita in 7 pazienti (con valori inferiori a 33,6 mmHg).

Parametri	Valori di riferimento	Media	σ
Ca ⁺⁺ (mEq/L)	2,24 - 2,84	2,2	± 0,5
K ⁺ (mEq/L)	4,1 – 5,3	3,6	± 0,9
Na ⁺ (mEq/L)	145 - 154	147,7	± 6,5
Cl ⁻	105 - 116	113,3	±3,5
Lac (mmol/L)	<2	2,02	± 1,3
Base (mmol/L)	-0,2- 3,4	-5,2	± 6,3
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20,8 – 24,2	20,3	± 5,5
PCO ₂ (mmHg)	33,6 – 41,2	32,1	± 5,6
pH	7,351 - 7,443	7,352	± 0,129

Tabella 7.5: *Risultati dei parametri emogasanalitici valutati nello studio, espressi come valore medio e deviazione standard (σ)*

Per quanto riguarda la valutazione degli indici di gravità dei nostri pazienti, sulla base del sistema di valutazione a punti della gravità della pancreatite acuta del cane di Ruau, 2000, illustrato nel paragrafo dei materiali e metodi, nel nostro lavoro i soggetti hanno presentato una gravità da moderata a grave (punteggio da 2 a 4), con relativa prognosi da discreta/sfavorevole a infausta. (Tabella 7.6)

Paziente	Punteggio	Gravità	Prognosi	Mortalità imprevista (%)
Caso 1	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 2	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 3	3	Grave	Sfavorevole	66
Caso 4	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 5	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 6	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 7	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 8	4	Grave	Infausta	100
Caso 9	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 10	3	Grave	Sfavorevole	66
Caso 11	2	Moderata	Da discreta a sfavorevole	20
Caso 12	4	Grave	Infausta	100

Tabella 7.6: Risultati dell'indice di gravità clinica dei nostri pazienti valutata a T_0 , in base ai criteri di valutazione a punti della gravità della pancreatite acuta del cane secondo il sistema di Ruaux & Atwell, 1998 e Ruaux, 2000.

In tabella 7.7 viene riportata la valutazione della peristalsi intestinale al T_0 , T_{24} e T_{32} . Durante la prima valutazione soltanto due pazienti avevano peristalsi efficaci, in due pazienti era presente, ma rallentata, mentre in otto pazienti risultava completamente assente. Dopo 32 ore, tutti i pazienti presentavano condizioni nettamente migliori, la

peristalsi era buona in tutti i pazienti ad eccezione di un caso in cui è stata effettuata l'eutanasia.

Paziente	Peristalsi T ₀	Peristalsi T ₂₄	Peristalsi T ₃₂
CASO 1	Assente	Assente	Presente
CASO 2	Assente	Assente	NV eutanasia
CASO 3	Assente	Migliorata	Presente
CASO 4	Rallentata	Presente	Presente
CASO 5	Presente	Rallentata	Presente
CASO 6	Assente	Rallentata	Presente
CASO 7	Assente	Migliorata	Presente
CASO 8	Assente	Assente	Migliorata
CASO 9	Rallentata	Rallentata	Migliorata
CASO 10	Presente	Presente	Presente
CASO 11	Assente	Presente	Presente
CASO 12	Assente	Presente	Presente

Tabella 7.7: Valutazione della peristalsi intestinale a T₀, T₂₄, T₃₂

Per quanto riguarda i parametri clinici esaminati in entrata (T₀) e durante il monitoraggio successivo all'inizio della terapia, sono state rilevate differenze significative soltanto per FC e per la valutazione del dolore. I valori registrati per FC (grafico 7.1) sono risultati significativamente più elevati a T₀ rispetto a T₈, T₁₀, T₂₄ e T₃₂ per quanto riguarda il gruppo Recuvyra. Nel gruppo Metadone, invece, non sono state rilevate differenze significative. Il punteggio del dolore (grafico 7.2) ha dimostrato valori significativamente maggiori a T₀ e T₄ in confronto a T₃₂ nel gruppo Recuvyra. Per gli altri parametri clinici (T⁰, FR, PAM)

registrati nell'arco delle 32 ore, invece, non sono state rilevate differenze significative.
(Grafico 7.3, 7.4, 7.5)

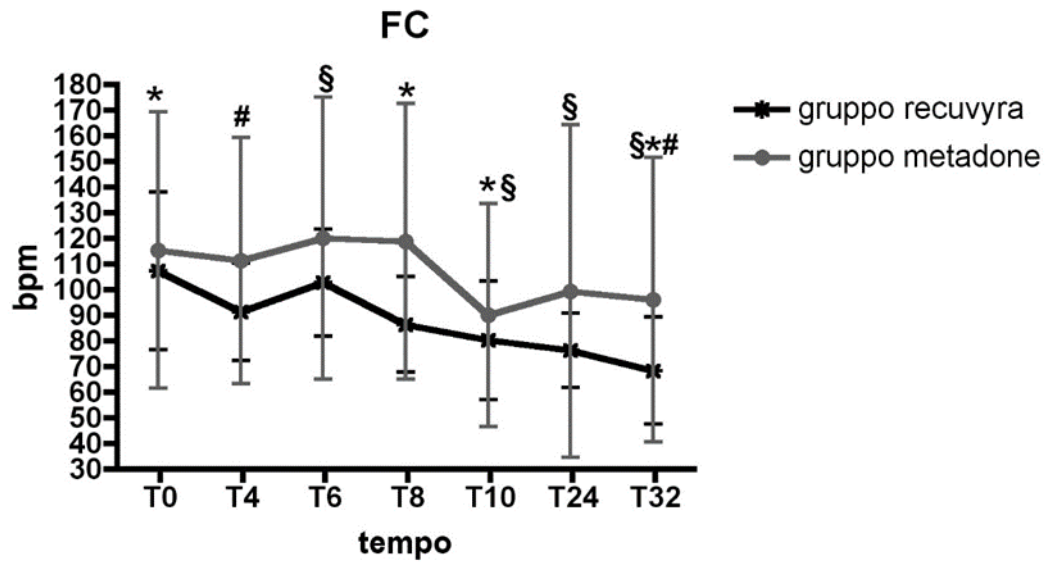


Grafico 7.1 Valutazione della frequenza cardiaca nei due gruppi di studio, a T₀, T₄, T₆, T₈, T₁₀, T₂₄ e T₃₂. Per il gruppo Recuvyra: *differenza significativa con T₀, # differenza significativa con T₄, § differenza significativa con T₆.

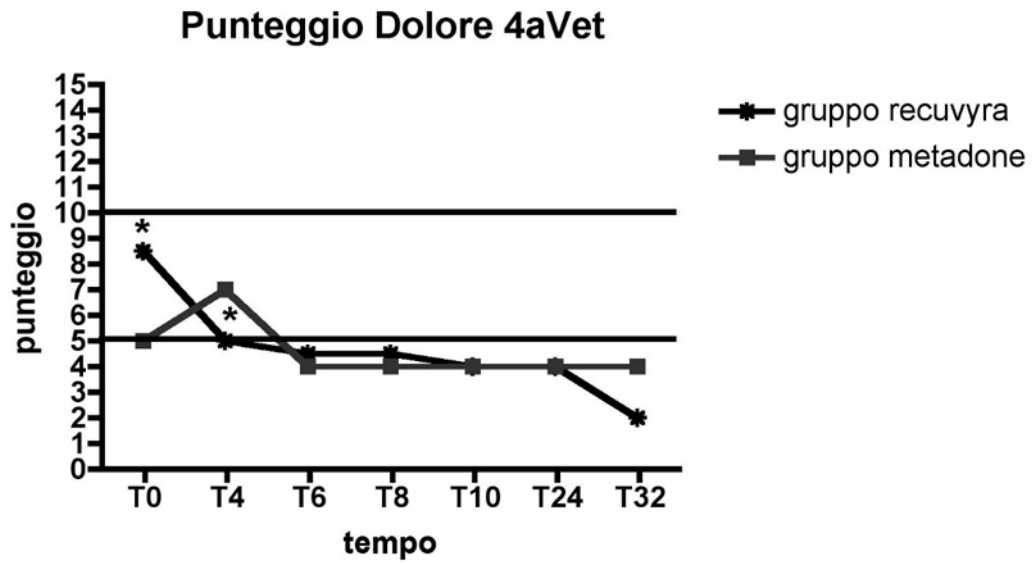


Grafico 7.2 Valutazione del dolore tramite l'utilizzo della scala 4aVet nel gruppo Recuvyra® e gruppo Metadone. Per il gruppo Recuvyra: *differenza significativa con T₀ e T₄.

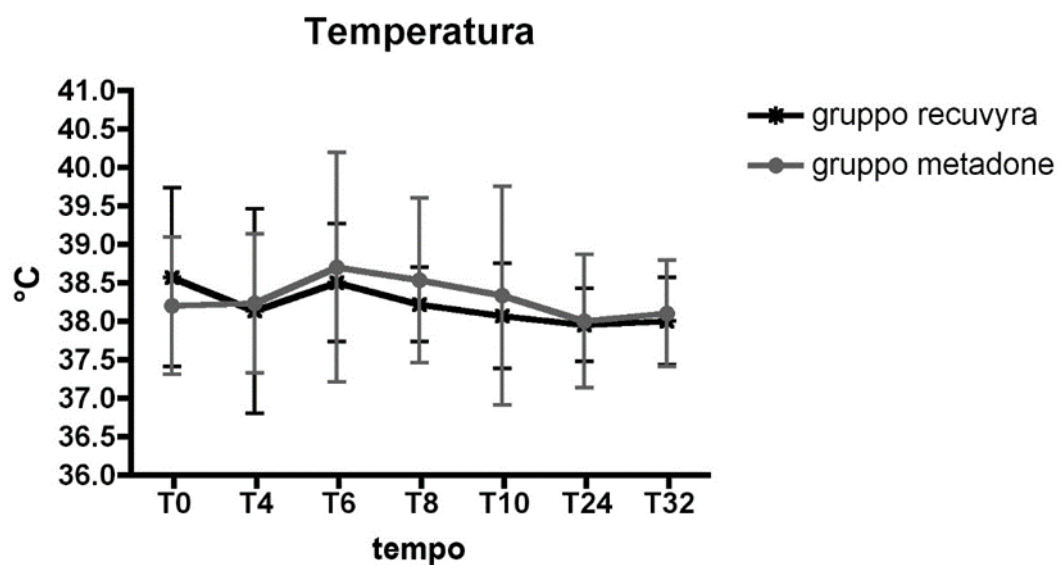


Grafico 7.3 Valutazione della temperatura nei due gruppi di studio.

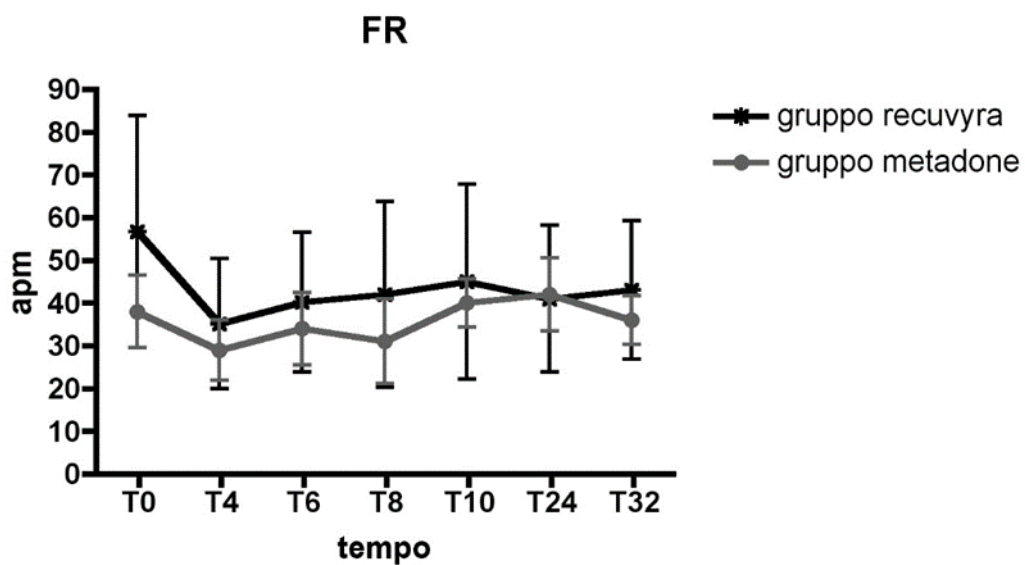


Grafico 7.4 Valutazione della FR nei due gruppi di studio.

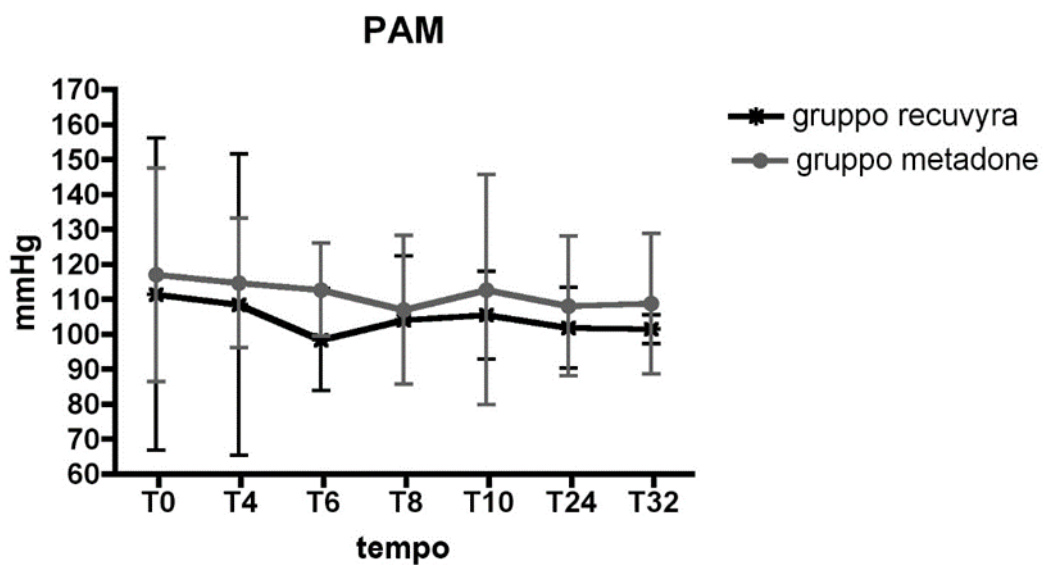


Grafico 7.5 Valutazione della PAM nei due gruppi di studio.

In media tutti i soggetti hanno ricominciato a mangiare dopo 32 ore e anche l'urinazione e la defecazione sono tornate normali in questi tempi. I pazienti sono stati considerati "fuori pericolo" nel momento in cui le grandi funzioni organiche (GFO) sono tornate normali; associata a questa evidenza clinica è stata data importanza alla valutazione della peristalsi, in quanto abbiamo considerato l'eventuale miglioramento di questa condizione come un segno di scomparsa o riduzione del dolore viscerale. Dei 12 pazienti inclusi nello studio, 10 sono stati dimessi. Due pazienti, invece, sono stati sottoposti ad eutanasia: un soggetto faceva parte del gruppo Recuvyra e, per quanto la situazione dal punto di vista del dolore fosse nettamente migliorata a T₃₂, è stata effettuata questa scelta in quanto era un animale compromesso sotto altri aspetti, presentava infatti tumore intestinale primario e metastasi; la pancreatite acuta in questo caso, era soltanto un problema secondario. Il secondo paziente, appartenente al gruppo Metadone, è stato invece sottoposto ad eutanasia poiché, sebbene inizialmente il quadro clinico non sembrasse così grave, in realtà nell'arco di 24-28 ore ha subito grave peggioramento manifestando persistenza di dolore addominale, mancata risposta alla terapia antiemetica con acutizzazione del vomito, insufficienza renale (Urea 106 mg/dL; Creatinina 6,5 mg/dL), leucocitosi neutrofila, con neutrofili banda a $7,69 \times 10^9/L$.

7.4 Discussione

Il motivo per cui in questo studio è stato scelto di emettere diagnosi di pancreatite acuta attraverso la valutazione del test semiquantitativo della lipasi pancreatica specifica (cPLI) e/o attraverso la valutazione ecografica consiste nel fatto che l'efficacia di queste due procedure diagnostiche è ormai ampiamente confermata da numerosi studi in medicina veterinaria. Il test cPLI ha infatti una specificità del 96% e una sensibilità del 85% (McCord et al. , 2012, Steiner et al. , 2008, Xenoulis et al. , 2013); l'esame ecografico, presenta una sensibilità del 70% (Hess et al. , 1998; Shanaman et al. , 2013). Dunque, sulla base di una sintomatologia clinica e di parametri emato-biochimici aspecifici congruenti con la pancreatite acuta, attraverso queste due procedure diagnostiche, utilizzate in associazione, è possibile emettere una corretta diagnosi per questa patologia (Steiner,

2003). Importante è ricordare che, malgrado i numerosi progressi sviluppati in ambito di diagnostica per immagini e di laboratorio, attualmente non esiste un sistema che garantisca una specificità e sensibilità pari al 100%, motivo per cui, nel caso si sospetti una pancreatite acuta, l'eventuale risultato negativo di un test scelto non deve portare all'errore di considerare il paziente non affetto da questa patologia, bensì deve stimolare il medico veterinario a effettuare ulteriori indagini per poter escludere con certezza il problema (Hecht, 2007; Mansfield, 2012).

Il criterio di scelta delle variabili dello studio si è basato sui numerosi meccanismi patogenetici della pancreatite acuta, inoltre queste variabili sembrano essere le più rappresentative modificazioni biochimico-cliniche in corso di tale patologia (Hess et al. , 1998). Per quanto riguarda il quadro sintomatologico e gli esami di laboratorio effettuati al momento dell'emissione della diagnosi, nel nostro lavoro non sono state rilevate differenze significative tra i pazienti sottoposti a eutanasia e quelli che sono stati dimessi. Lo stesso vale per la valutazione della gravità della patologia attraverso la scala di Ruauux, 2000: sulla base di questo score, infatti, tutti i nostri pazienti sono risultati affetti da una forma di pancreatite acuta da moderata a grave: in realtà, i due pazienti sottoposti ad eutanasia hanno presentato punteggio pari a 2, quindi inizialmente il quadro non sembrava particolarmente grave, mentre alcuni che avevano punteggio pari a 3-4, in cui la prognosi inizialmente risultava molto sfavorevole o infausta, in realtà nell'arco di 32 ore hanno presentato miglioramento delle condizioni cliniche e sono stati successivamente dimessi. La mancata correlazione tra il quadro iniziale e la reale gravità della patologia, è dovuta probabilmente al fatto che, il fattore più importante nell'evoluzione della pancreatite è il tipo di risposta da parte del paziente al quadro infiammatorio e ad eventuale sviluppo di complicazioni: la setticemia, l'ostruzione biliare extraepatica, la peritonite, fenomeni di DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) , possono infatti manifestarsi anche in pazienti in cui lo stato generale iniziale non sembra così grave (Pápa et al. , 2011).

Per quanto riguarda l'esame emocromocitometrico, è stato possibile riscontrare diminuzione dell'ematocrito nel 50% dei soggetti, mentre il restante 50% presentava valori all'interno del range di riferimento: rispetto a ciò che viene riportato in letteratura dunque, in questo caso abbiamo riscontrato delle differenze, in quanto è riportato che

frequentemente l'ematocrito risulta aumentato a causa della disidratazione dovuta al vomito e/o diarrea, mentre la diminuzione di questo parametro si riscontra soprattutto nelle forme croniche, a causa di ulcerazioni gastrointestinali, iperazotemia, sepsi o ridotta eritropoiesi come conseguenza della sindrome mal digestione/ malassorbimento (Hess et al. , 1998; Watson, 2005).

In sei soggetti su dodici è stata riscontrata leucocitosi, talvolta marcata; 9 pazienti su 12 presentavano neutrofilia e in 7 di questi è stato possibile riscontrare aumento dei neutrofili banda; per questi parametri, abbiamo avuto perciò la possibilità di confermare quello che viene descritto in letteratura, ovvero che frequentemente in corso di pancreatite acuta il paziente presenta leucocitosi e neutrofilia con spostamento a sinistra, molto probabilmente come conseguenza di una risposta infiammatoria sistemica (Hess et al. , 1998; Watson, 2005).

Nel nostro lavoro non sono stati riscontrati soggetti con livelli diminuiti di proteine totali e albumina, ad eccezione di un paziente in cui era presente ascite, il quale dopo 24 ore dall'emissione della diagnosi mostravaipoproteinemia e ipoalbuminemia. In un paziente, invece, è stata riscontrata lieve iperproteinemia, dovuta alla disidratazione. Queste due condizioni possono manifestarsi frequentemente in corso di pancreatite acuta: come viene riportato in letteratura, infatti, le proteine totali e l'albumina possono risultare aumentati a causa della disidratazione conseguente al vomito e/o alla diarrea, ma possono anche risultare ridotti per perdite enteriche, malnutrizione e patologie epatiche concomitanti alla pancreatite (Watson e Bunch, 2009).

La colesterolemia può risultare aumentata, come indice di colestasi o di una preesistente ipercolesterolemia che può aver costituito un fattore predisponente la pancreatite, o diminuita, nel qual caso dobbiamo ipotizzare la precipitazione dello stesso in combinazione con il calcio durante il fenomeno di saponificazione o una riduzione dell'assorbimento intestinale (Hess et al. , 1998; Watson, 2005). In questo studio 10 pazienti su 12 hanno presentato lieve ipercolesterolemia, mentre nessuno presentava ipocolesterolemia.

In un paziente soltanto abbiamo riscontrato iperazotemia e ipercreatininemia, con valori molto superiori al valore soglia (Urea 330 mg/dL, Creatinina 4 mg/dL), espressione di un'insufficienza renale secondaria a pancreatite acuta (Hess et al. , 1998; Steiner, 2010).

Dallo studio di Mansfield et al. del 2008, condotto per identificare un indice di gravità clinica nei soggetti colpiti da pancreatite, è emerso che l'innalzamento dei livelli sierici di C-RP, può essere considerato un fattore prognostico negativo soltanto se valutato a 48 ore dal ricovero del paziente, mentre la valutazione di questo parametro a T₀, ovvero al momento dell'emissione della diagnosi, non ha alcun significato clinico. Nel nostro studio la valutazione della proteina C reattiva è stata effettuata unicamente a T₀ e i nostri risultati hanno potuto confermare ciò che viene riportato in letteratura: in 9 pazienti su 12 infatti, la C-RP è risultata elevata, sebbene l'eutanasia sia stata fatta successivamente soltanto a due soggetti. Inoltre, in uno di questi due pazienti, inizialmente questo valore risultava all'interno del range di riferimento e questo potrebbe confermare ulteriormente la non correlabilità tra i livelli sierici di proteina C reattiva valutati al momento dell'emissione della diagnosi e la reale gravità delle condizioni cliniche del paziente.

Dai risultati dell'emogas analisi i pazienti apparivano generalmente ipokaliemici e ciò può essere correlato al vomito e alla diarrea, come risulta confermato anche in letteratura (Watson, 2005). Altre variazioni rilevanti sono state registrate a carico delle basi che sono risultate sempre negative sottolineando una problematica metabolica, con bicarbonati normali o lievemente diminuiti nella maggioranza dei soggetti ad eccezione del paziente in insufficienza renale (HCO_3^- pari a 9,5 mmol/L). Queste alterazioni possono essere indice di un lieve stato di acidosi metabolica mediamente compensato in tutti i pazienti. In questo studio non è stato possibile considerare questa condizione come un fattore prognostico negativo, come riporta invece il lavoro di Pápa et al. del 2011, in quanto nel nostro caso l'alterazione metabolica risultava lieve e compensata.

A fronte di un valore medio di pH di 7,352, la PCO₂ registrata è sempre stata tendenzialmente bassa, ciò può essere imputabile a diverse componenti tra cui la componente metabolica: i soggetti presentavano una polipnea come compensazione ad uno stato di acidosi metabolica; componente respiratoria pura: i soggetti presentavano alcalosi respiratoria per polipnea dovuta ad uno stato algico importante; componente circolatoria: i soggetti presentavano valori bassi di PCO₂ come effetto di una ipoperfusione tissutale. A tale proposito risulta interessante che la PCO₂ è risultata quasi normale in un solo paziente, il quale presentava lo stato più grave di anemia (Hct 19,6%); ciò potrebbe essere ricollegato al fatto che in questo caso, un ematocrito basso può aver

favorito una migliore perfusione tissutale (Jamnicki et al. , 2003). I lattati tendenzialmente alti confermano l'ipotesi di uno stato generale di ipoperfusione dei soggetti; come riportato ampiamente dalla bibliografia (deMoraïs et al. , 2008), l'acidosi lattica può presentarsi in corso diverse problematiche cliniche, specialmente nei casi in cui si ha scarsa perfusione e ipossia tissutale, condizione che spesso caratterizza il paziente affetto da pancreatite acuta.

Il monitoraggio ampio e accurato del paziente durante un periodo di ospedalizzazione, è risultato necessario per poter valutare l'andamento delle condizioni cliniche nel tempo e, attraverso la terapia scelta, cercare di garantire il miglioramento di queste ed evitare lo sviluppo di complicazioni. Nel nostro lavoro è stata data molta importanza alla valutazione del dolore viscerale in correlazione all'assenza e/o presenza di peristalsi intestinale, ipotizzando che l'ileo presente nella maggior parte dei pazienti inclusi nello studio, potesse essere correlato al dolore addominale frequentemente presente in corso di pancreatite acuta.

Dal punto di vista della valutazione clinica dei pazienti e della gestione del dolore il gruppo Metadone ha presentato frequenza cardiaca, pressione media e punteggio del dolore generalmente più elevati rispetto al gruppo Recuvyra, mentre la frequenza respiratoria è risultata più elevata nei soggetti trattati con Recuvyra®. Ciò può essere correlato ad una maggiore efficacia del fentanyl transdermico rispetto al metadone per il controllo del dolore di questi pazienti. La maggiore frequenza respiratoria può essere correlata ad un effetto più marcato del fentanyl sui muscoli respiratori rispetto al metadone (Monteiro et al. ,2008).

L'impiego di metadone può essere risultato meno efficace per due motivi: la somministrazione del farmaco soltanto in caso di necessità da parte del paziente prevede una valutazione nel tempo del soggetto che non viene trattato finchè non presenta un innalzamento del punteggio del dolore: questo permette di non raggiungere punteggi di dolore elevati, ma allo stesso tempo non elimina in maniera continuativa la stimolazione algica del paziente. In questo modo è possibile avere, sebbene limitata, una sensibilizzazione delle fibre nocicettive per cui il bolo successivo di farmaco potrebbe impiegare più tempo per essere efficace o addirittura non esserlo più allo stesso

dosaggio. La seconda motivazione può essere dovuta alla minore efficacia analgesica del metadone alla dose impiegata per il trattamento del dolore della pancreatite.

Per quanto concerne l'ipotermia, nonostante sia riportato che Recuvyra®, essendo un oppioide, possa determinare riduzione dei livelli di temperatura corporea, nel nostro studio non vi è stato alcun riscontro al riguardo: soltanto un paziente presentava ipotermia già precedentemente alla terapia, e l'applicazione di fentanyl transdermico non ha aggravato il quadro. Nello studio di Pápa et al. del 2011, inoltre, l'ipotermia è stata considerata come un fattore prognostico negativo; il nostro lavoro non ci ha dato la possibilità di riscontrare questo indice, in quanto i due pazienti sottoposti ad eutanasia e quindi clinicamente più critici presentavano temperatura corporea normale; questo potrebbe essere dovuto al ridotto numero di casi inclusi nel nostro lavoro.

Dai risultati è stato possibile valutare che lo stato algico è migliorato mediamente di pari passo con la ripresa della motilità intestinale per cui, malgrado in letteratura attualmente non vi sia alcuno studio che correli il blocco o il rallentamento della peristalsi intestinale con la presenza di dolore viscerale nel paziente, nel nostro studio è stato particolarmente interessante identificare un oggettivo miglioramento della motilità in concomitanza della riduzione dello stimolo algico. Come è possibile riscontrare nella tabella 7.6 in cui vengono riportati i risultati della peristalsi intestinale a T₀, T₂₄ e T₃₆ e dal grafico 7.2 riguardo alla valutazione del dolore a T₀, T₄, T₆, T₈, T₁₀, T₂₄, T₃₆ inseriti nel paragrafo dei risultati, ad eccezione del paziente in cui è stata fatta l'eutanasia a T₃₂ in quanto la sintomatologia si era nettamente aggravata, in tutti i pazienti il miglioramento della peristalsi è avvenuto in concomitanza della riduzione o la scomparsa di dolore addominale.

Una spiegazione a questa correlazione potrebbe essere riconducibile al probabile coinvolgimento della colecistochinina (CCK) nella patogenesi della pancreatite nella specie canina. La CCK funziona sia come neuropeptide, sia come ormone intestinale e ha recettori a livello del pancreas, della cistifellea e dell'intestino (Crawley & Corwin, 1994). La secrezione di colecistochinina è stimolata dai lipidi e protidi assunti con l'alimento. In medicina umana, è stato ampiamente dimostrato il ruolo della CCK come responsabile della regolazione negativa della motilità gastrointestinale (rallenta la peristalsi intestinale), della contrazione della cistifellea e delle secrezioni pancreatiche. Attraverso

la somministrazione di CCK antagonisti, è stato inoltre dimostrato che i recettori per le CCK sono coinvolti sia nella percezione dolorifica che nella regolazione della motilità intestinale (Varga et al. ,2004).

Questo lavoro ha presentato alcuni limiti, il primo di questi è sicuramente il fatto che è stato possibile includere soltanto un numero limitato di casi, per cui non è stato possibile fare un confronto tra i due gruppi riguardo a tutte le variabili prese in considerazione; inoltre, il fatto di avere un ridotto numero di casi, non ci ha permesso di poter valutare la pancreatite acuta del cane in tutte le numerose forme cliniche in cui può presentarsi: i nostri pazienti, infatti, presentavano mediamente tutti la stessa sintomatologia, sebbene con lievi differenze in termini di gravità. Un ulteriore limite è stata l'impossibilità di effettuare gli esami emato-biochimici alle stesse tempistiche della valutazione ecografica della peristalsi intestinale; per quanto riguarda la proteina C reattiva, per esempio, valutarla anche a T₂₄ e T₃₂ oltre che a T₀ ci avrebbe dato la possibilità di identificare o meno un'ulteriore conferma dallo studio di Mansfield et al. del 2008, nel quale in 48 ore sono stati correlati gli innalzamenti sierici della C-RP e la gravità della patologia. Altro limite è stato sicuramente l'assenza di gruppi di controllo: per poter effettuare uno studio completo, sarebbe infatti stato necessario inserire un gruppo di animali in cui non veniva somministrata terapia analgesica; è evidente però, che questo criterio non può essere preso in considerazione in quanto molto poco corretto dal punto di vista etico. Infine, sarebbe stato necessario inserire un gruppo di soggetti non trattati con lidocaina, sia per valutare l'importanza di questa terapia nella gestione generale dei pazienti, tra cui l'azione antidolorifica, sia perché, dal momento che l'efficacia di questo farmaco come procinetico attualmente è dimostrata soltanto nella specie equina (Torfs et al. , 2009), avrebbe potuto darci indicazioni sul miglioramento o meno nel tempo della peristalsi intestinale in pazienti non trattati con questo farmaco, conferendoci la possibilità di eseguire un confronto tra i due gruppi.

7.5 Conclusioni

Da questo studio è emerso che l'inquadramento del paziente con pancreatite acuta da un punto di vista clinico e diagnostico-strumentale permette una diagnosi accurata e tempestiva. Per quanto riguarda gli indici di gravità, non abbiamo potuto confermare la relazione tra il punteggio di gravità più o meno elevato ottenuto al momento del ricovero del paziente e il reale esito della patologia. Il monitoraggio dei pazienti però nelle prime 32 ore conseguenti alla diagnosi, fornisce un buon controllo delle condizioni cliniche e dà indicazioni sulla prognosi della malattia. La risposta al trattamento del dolore in associazione alla ripresa della funzionalità intestinale potrebbe entrare a far parte degli indici di gravità di questi pazienti.

Bibliografia

Libri:

- Bufalari A., Lachin A. in: *Anestesia del cane, gatto e animali non convenzionali*, Elsevier Ed, Milano, 2012, pag. 53-165.
- DiBartola S.P., De Morais H. "Disorders of Potassium: Hypokalemia and Hyperkalemia". In: DiBartola S.P., *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* 4th ed. Saunders, chapter 5, 92-119; 2012
- Dobromylskyij P., Flecknell P.A., Lascelless B.D. et al, "Pain assessment" in Flecknell P.A., Waterman-Pearson A. Ed, *Pain management in animal*, WB Saunders, Londra (UK), 53-79; 2000
- Evans H.E. "The digestive apparatus and abdomen", in Evans HE Miller's *Anatomy of the Dog* (ed 3). Philadelphia, PA, WBSaunders Co., 385-462, 1993
- Fukuda K. "Opioids" in: Miller's *Anesthesia* 7th edition, Churchill Livingstone Elsevier Ed; 2010
- Mama K. "Local Anesthetics" in: *Handbook of veterinary pain management*, 2nd ed. Mosby Elsevier, chapter 12: 231-248; 2009
- Grant D. *Evidence that animals feel pain and its consequences*. In: D. Grant, *Pain management in small animals*. Butterworth Heinemann Elsevier, London, 21-38; 2006
- Mahaffey M.B., Barber D.L. "The Peritoneal Space". In: Thrall D.E., *Veterinary Diagnostic Radiology* 4th ed. Saunders, chapter 40, 518-523; 2002
- Pennick D., "Pancreas". In: Pennick D., d'Anjou M.A., *Atlas of Small Animal Ultrasonography* 1st ed. Blackwell Publishing, chapter 9; 319-337; 2008
- Muir W.W., "Pain and Stress". In: Duncan L., *Handbook of veterinary pain management*, 2nd ed. Mosby Elsevier, chapter 3; 42-56; 2002
- Steiner J.M. "Canine Pancreatic Disease". In: Ettinger S.J., Feldman E.C., *Veterinary Internal Medicine* 7th ed. Saunders, vol II, chapter 282; 2010.
- Watson P.J., Bunch S.E. "The Exocrine Pancreas". In: Nelson R.W., Couto C.G., *Small Animal Internal Medicine* 4th ed. Saunders, chapter 40, 579-606; 2009

- Watson P. "Laboratory evaluation of exocrine pancreatic disease". In: Villiers E., Blackwood L., *Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* 2nd ed. BSAVA, chapter 14, 226-240; 2005

Articoli di riviste:

- Alsubaie S., Almalki M.H. *Metformin induced acute pancreatitis*. Dermato-Endocrinology, 5(2):317-318; 2013
- Alves Júnior A., Coelho A.M., Sampietre S.N., Kubrusly M.S., Molan N.A., Leite K.R., Jancar S., Machado M.C., Pinotti H.W. *Physiopathology of lung injury in acute pancreatitis*. Revista do Hospital das Clínicas, 51(6):232-238; 1996
- Badhal S.S., Sharma S., Saraya A., Mukhopadhyay A.K. *Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis*. Tropical Gastroenterology: Official Journal of the Digestive Disease Foundation, 33(3):193-9; 2012
- Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., Saraya A., Tandon R.K., Acharya S.K. *A randomised controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis*. Gastroenterology 136: 149-159; 2009
- Bhoomagoud M., Jung T., Atladottir J., Kolodecik T.R., Shugrue C., Chaudhuri A., Thrower E.C., Gorelick F.S. *Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats*. Gastroenterology, 137(3):1083-1092; 2009
- Bishop M.A., Xenoulis P.G., Suchodolski J.S., Steiner J.M. *Identification of three mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene of miniature Schnauzers*. (Abstract) Journal of Veterinary Internal Medicine, 21: 614; 2007
- Blundell R., Adam F. *Haemolytic anaemia and acute pancreatitis associated with zinc toxicosis in a dog*. Veterinary Record, 172: 17; 2012
- Boscan P., Monnet E., Mama K., Twedt D.C., Congdon J., Steffey E.P. *Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs*. The American Journal of Veterinary Research, 72(12):1576-9; 2011
- Chauhan S., Forsmark C.E. *Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm*. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology, 24(3):323-35; 2010

- Cook A.K., Breitschwerdt E.B., Levine J.F., Bunch S.E., Linn L.O. *Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990)*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 203: 673-679; 1993
- Crawley J.N., Corwin R.L. *Biological actions of cholecystokinin*. Peptides, 15:731-755; 1994
- Cook V.L., Jones Shults J., McDowell M.R., Campbell N.B., Davis J.L., Marshall J.F., Blikslager A.T. *Anti-inflammatory effects of intravenously administered lidocaine hydrochloride on ischemia-injured jejunum in horses*. American Journal of Veterinary Research, 70(10):1259-68; 2009
- Dalefield R., Fickbohm B., Oehme F.W. *Possible therapeutic effect of chlorpromazine on canine pancreatitis resulting from organophosphate toxicosis*. New Zealand Veterinary Journal, 47(2): 75-76; 1999
- Debaveye Y.A., Van den Berghe G.H. *Is There Still a Place for Dopamine in the Modern Intensive Care Unit?* Anesthesia Analgesia, 98: 461-468; 2004
- Della Rocca G., Feltri E. *Classificazione del dolore*. Animal Pain Journal, 9-15; 2010
- De-Madaria E., Martínez Sempere J.F. *Antibiotic therapy in acute pancreatitis*. Gastroenterología y Hepatología, 32(7):502-508; 2009
- De Morais H.A., Bach J.F., DiBartola S.P. *Metabolic acid-base disorders in the critical care unit*. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 38(3):559-74; 2008
- Dossin O. Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. Topics in Companion Animal Medicine, 26(2):86-97; 2011
- Douros A., Bronder E., Andersohn F., Klimpel A., Thomae M., Ockenga J., Kreutz R., Garbe E. *Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 38(7):825-834; 2013
- Eland I.A., Sundström A., Velo G.P., Andersen M., Sturkenboom M.C., Langman M.J., Stricker B.H., Wiholm B. *Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP)*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 41(12):1484-1490; 2006
- Fahie M.A., Martin R.A. *Extrahepatic biliary tract obstruction: a retrospective study of 45 cases (1983-1993)*. Journal of the American Veterinary Hospital Association, 31(6):478-482; 1995
- Fisic E., Poropat G., Bilic-Zulle L., Licul V., Milic S., Stimac D. *The Role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis*. Gastroenterology Research and Practice, 2013:282645; 2013

- Fittschen C., Bellamy J.E. *Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs without causing pancreatitis*. Canadian Journal of Comparative Medicine, 48(2):136-140; 1984
- Freise K.J., Newbound G.C., Tudan C., Clark T.P. *Pharmacokinetics and the effect of application site on a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in healthy laboratory beagles*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 35:27-33; 2012
- Frossard J.L., Pastor C.M. *Experimental acute pancreatitis: new insights into the pathophysiology*. Frontiers in Bioscience: a Journal and Virtual Library, 7:275-287; 2002
- Frossard J.L., Steer M.L., Pastor C.M. *Acute Pancreatitis*. Lancet, 371(9607):143-52; 2008
- Fuentes-Orozco C., Cervantes-Guevara G., Mucino-Hernandez I., Lopez-Ortega A., Ambriz-Gonzalez G., Gutierrez-de-la-Rosa J.L., Gomez-Herrera E., Hermosillo-Sandoval J.M., Gonzalez-Ojeda A. *L-alanyl-L-glutamine supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 32: 403-411; 2008
- Furrow E., Armstrong P.J., Patterson E.E. *High Prevalence of the c.74A>C SPINK1 Variant in Miniature and Standard Schnauzer*. Journal of Veterinary Internal Medicine, 26:1295–1299; 2012
- Gaskill C.L., Cribb A.E. *Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs*. The Canadian Veterinary Journal, 41(7):555-558; 2000
- German A.J., Holden S.L., Moxham G.L., Holmes K.L., Hackett R.M., Rawlings J.M. *A simple and reliable tool for owners to assess the body condition of their dog or cat*. The Journal of Nutrition, 136: 2031-2033; 2006
- González-Gasch A., de Casasola G.G., Martín R.B., Herreros B. Guijarro C. *A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis*. European Journal of Internal Medicine, 20(3):43-8; 2009
- Griesbacher T. *Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B(2)-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors*. Pharmacology, 60(3):113-120; 2000
- Hackert T., Werner J. *Antioxidant Therapy in Acute Pancreatitis: Experimental and Clinical Evidence*. Antioxidant & Redox Signaling. 15: 2767-2777; 2011
- Hammond G.M., Loewen M.E., Blakley B.R. *Diagnosis and treatment of zinc poisoning in a dog*. Veterinary and Human Toxicology, 46:272-275; 2004

- Hecht S., Henry G. *Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas*. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 22(3):115-121; 2007
- Qin H.L., Su Z.D., Hu L.G., Ding Z.X., Lin Q.T. *Effect of parenteral and early intrajejunal nutrition on pancreatic digestive enzyme synthesis, storage and discharge in dog models of acute pancreatitis*. World Journal of Gastroenterology, 13(7):1123-8; 2007
- Herman B.A., Brawer R.S., Murthaugh R.J. Therapeutics percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis in three dogs with extrahepatic biliary obstruction and pancreatitis. Journal of the American Veterinary Medicine Association, 227:1782-1786; 2005
- Hess. R.S., Kass P.H., Shofer F.S., vanWinkle T.J., Washabau R.J. *Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 214: 46-51; 1999
- Hess R.S., Saunders H.M., Van Winkle T.J., Shofer F.S., Washabau R.J. *Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995)*. Journal of the Veterinary Medical Association, 213(5):665-70; 1998
- Hess R.S., Saunders H.M., Van Winkle T.J., Ward C.R. *Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998)*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 217(8): 1166-83; 1998
- Holopherne-Doran D., Laboissiere B., Gogny M. *Validation of the 4A-VET post-operative pain scale in dogs and cats*. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 37:383; 2010
- Holowaychuk M.K. *Hypocalcemia of critical illness in dogs and cats*. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 43(6):1299-1317; 2013
- Huang H.P., Yang H.L., Liang S.L., Lien Y.H., Chen K.Y. *Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs*. Journal of the American Hospital Association, 35(3):200-207; 1999
- Huch K, Schmidt J, Schratt W, Sinn HP, Buhr H, Herfarth C, Klar E. *Hyperoncotic dextran and systemic aprotinin in necrotizing rodent pancreatitis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 30(8):812-6; 1995
- Jaeger J.Q., Mattoon J.S., Bateman S.W., Morandi F. *Combined use of ultrasonography and contrast enhanced computed tomography to evaluate acute*

necrotizing pancreatitis in two dogs. Veterinary Radiology & Ultrasounds: the Official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 44(1):72-79; 2003

- Jamnicki M., Kocian R., van der Linden P., Zaugg M., Spahn D.R. *Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, ;17(6):747-54; 2003
- Kandil E., Lin YY, Bluth M.H., Zhang H., Levi G., Zenilman M.E. *Dexamethasone mediates protection against acute pancreatitis via upregulation of pancreatitis-associated proteins.* World Journal of Gastroenterology, 12(42):6806-6811; 2006
- Karanjia N.D., Lutrin F.J., Chang Y.B., Reber H.A. *Low dose dopamine protects against hemorrhagic pancreatitis in cats.* The Journal of Surgical Research, 48(5):440-443; 1990
- Kiriya S., Gabata T., Takada T., Hirata K., Yoshida M., Mayumiv T., Hirota M., Kadoya M., Yamanouchi E., Hattori T., Takeda K., Kimura Y., Amano H., Wada K., Sekimoto M., Arata S., Yokoe S., Hirota M. *New diagnostic criteria of acute pancreatitis.* Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Sciences, 17:24-36; 2010
- Kluger E.K., Malik R., Ilkin W.J., Snow D., Sullivan D.R., Govendir M. *Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide.* Journal of the American Veterinary Association, 233(8):1270-1277; 2008
- Kook P. H., Kranjc A., Dennler M., Glaus T.M. *Pancreatitis associated with administration of clomipramine in a dog.* Journal of small animal practice, 50: 95-98; 2009
- Kukanich B., Clark T.P. *The history and pharmacology of fentanyl: relevance to a novel, long-acting transdermal fentanyl solution newly approved for use in dogs.* Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 35(2):3-19; 2012
- Kuzi S., Segev G., Haruvi E., Aroch I. *Plasma antithrombin activity as a diagnostic and prognostic indicator in dogs: a retrospective study of 149 dogs.* Journal of Veterinary Internal Medicine, 24(3):587-596; 2010
- Lamb C.R., Simpson K.W., Boswood A., Matthewman L.A. *Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases.* The Veterinary Record, 137(3):65-68; 1995

- Lem K.Y., Fosgate G.T., Norby B., Steiner J.M. *Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs*. Journal of the Veterinary American Association, 233(9): 1425-1431; 2008
- Lindstrom O., Kylanpaa L., Mentula P., Puolakkainen P., Kemppainen E., Haapiainen R., Fernandez J.A., Griffin J.H., Repo H., Petaja J. *Upregulated but insufficient generation of activated protein C is associated with development of multiorgan failure in severe acute pancreatitis*. Critical Care (London, England), 10(1):16; 2006
- López A. Lane I.F., Hanna P. *Adult respiratory distress syndrome in a dog with necrotizing pancreatitis*. The British Journal of Surgery, 80:1042-1046; 1995
- Lucarotti M..E, Virjee J., Alderson D. *Patient selection and timing of dynamic computed tomography in acute pancreatitis*. The British Journal of Surgery, 80:1393-1395; 1993
- Lucena R., Ginel P.J., Novales M., Molleda J.M. *Effects of dexamethasone administration on serum trypsin-like immunoreactivity in healthy dogs*. American Journal of Veterinary Research, 60(11):1357-1359; 1999
- Mansfield C. *Acute Pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment*. Topics in Companion Animal Medicine. 27: 123-132; 2012
- Mansfield C.S., Jones B.R. *Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases*. Australian Veterinary Journal, 78(6):416-22; 2000
- Mansfield C.S., James F.E., Robertson I.D. *Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 15;233(6):936-44; 2008
- Mansfield. C.S., James F.E., Steiner J.M., Suchodolski J.S., Robertson I.D., Hosgood G. *A pilot Study to Assess Tolerability of Early Enteral Nutrition via Esophagostomy Tube Feeding in Dogs with Severe Acute Pancreatitis*. Journal of Veterinary Internal Medicine. 25: 419-425; 2011
- Mansfield C. *Pathophysiology of acute pancreatitis: Potential Application from Experimental Models and Human Medicine to Dogs*. Journal of Veterinary Internal Medicine. 26: 875-887; 2012
- Mansfield C. *Practical interpretation and application of exocrine pancreatic testing in small animals*. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 43(6):1241-1260; 2013

- McCord K, Morley PS, Armstrong J, Simpson K, Rishniw M, Forman MA, Biller D, Parnell N, Arnell K, Hill S, Avgeris S, Gittelman H, Moore M, Hitt M, Oswald G, Marks S, Burney D, Twedt D. *A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs.* Journal of Veterinary Internal Medicine, 26(4):875-87; 2012
- Mentula P., Kylänpää M.L., Kemppainen E., Jansson S.E., Sarna S., Puolakkainen P., Haapiainen R., Repo H. *Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis.* The British Journal of Surgery, 92(1):68-75; 2005
- Mohseni Salehi Monfared S.S., Vahidi H., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Abdollahi M., *Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: A systematic review.* World Journal of Gastroenterology, 15: 4481-4490; 2009
- Monteiro E.R., Figueroa C.D., Choma J.C., Campagnol D., Bettini C.M. *Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs.* Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 35(6):519-27; 2008
- Morita Y., Takiguchi M., Yasuda J, Kitamura T., Syakalima M., Hashimoto A. *Endoscopic and transcutaneous ultrasonographic findings and grey-scale histogram analysis in dogs with caerulein-induced pancreatitis.* Veterinary Quarterly, 20(3):89-92; 1998
- Modrau I.S., Floyd A.K., Thorlacius-Ussing O. *The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis.* The American Journal of Gastroenterology, 100(7):1593-7; 2005
- Nitsche C.J., Jamieson N., Lerch M.M., Mayerle J.V. *Drug-induced pancreatitis.* Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology, 24(2):143-155; 2010
- O'Halloran E., Hogan A., Mealy K. *Metronidazole-Induced Pancreatitis.* HPB Surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery, 2010:523468; 2010
- Olgivie G.K. *Fulfilling the first commandment: providing analgesia and compassionate care.* 29th World Congress of the WSAVA, 2004, Rhodes, Greece (<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=8572&Category=1248&O=Generic>)

- Pápa K., Mathé A., Abonyi-Tóth Z., Sterczar A. Psáderi R., Hettyey C., Vajdovich P., Vörös K. *Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases)*. Acta Veterinaria Hungarica, 59 (1): 37-52; 2011
- Pavlidis T.E., Pavlidis E.T., Sakantamis A.K. *Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review*. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International, 9(5):482-69; 2010
- Penninck D.G., Zeyen U., Taeymans O.N., Webster C.R. *Ultrasonographic measurement of the pancreas and pancreatic duct in clinically normal dogs*. American Journal of Veterinary Research, 74(3):433-437; 2013
- Rahman S.H., Menon K.V., Holmfield J.H., McMahon M.J., Guillou J.P. *Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. Annals of Surgery, 245(2):282-9; 2007
- Rosas J.M., Soto S.N., Aracil J.S., Cladera P.R., Borlan R.H., Sanchez A.V. et al. *Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis*. Surgery 141: 173-178; 2007
- Ruaux. CG. , Atwell RB. *A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis*. Australian Veterinary Journal, 76(12):804-808; 1998
- Sateesh J., Bhardwaj P., Singh N., Saraya A. *Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: A randomised controlled trial*. Tropical Gastroenterology, 30: 201-206; 2009
- Saunders H.M. *Ultrasonography of the pancreas*. Problems in Veterinary Medicine, 3(4):583-603; 1991
- Shanaman M.M., Schwarz T., Gal A., O'Brien R.T. *Comparison between survey radiography, B-mode ultrasonography, contrast-enhanced multi-detector computed tomography findings in dogs with acute abdominal signs*. Veterinary Radiology & Ultrasounds: the Official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 54(6):591-604; 2013
- Schleis S.E., Rizzo S.A., Phillips J.C., LeBlanc A.K. *Asparaginase-associated pancreatitis in a dog*. The Canadian Veterinary Journal, 52(9): 1009-1012; 2011
- Schmidt J., Huch K., Mithöfer K., Hotz H.G., Sinn H.P., Buhr H.J., Warshaw A.L., Herfarth C., Klar E. *Benefits of various dextrans after delayed therapy in necrotizing pancreatitis of the rat*. Intensive Care Medicine, 22(11):1207-13; 1996

- Shukla A. *Acute pancreatitis attributed to dietary indiscretion in a female mixed breed canine*. The Canadian Veterinary Journal, 51(2): 201-203; 2010
- Simpson K.W., Batt R.M., McLean L., Morton D.B. *Circulating concentrations of trypsin-like immunoreactivity and activities of lipase and amylase after pancreatic duct ligation in dogs*. American Journal of Veterinary Research, 50(5):629-632; 1989
- Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S., Bagul A., Galloway S., Formela L., Hardman J.G., Jamdar S. *Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (N-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis*. Gut, 56: 1439-1444; 2007
- Steiner JM. *Diagnosis of Pancreatitis*. The Veterinary Clinics Small Animal Practice, 33: 1181-1195; 2003
- Steiner J.M., Newman S.J., Xenoulis P.G., Woosley k., Suchodolski J.S., Williams D.A. and Barton L. *Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis*. Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine, 9: 263-273; 2008
- Steiner J.M., Xenoulis P.G., Anderson J.A., Barr A.C., Williams D.A. *Serum Pancreatic Lipase Immunoreactivity Concentrations in Dogs Treated with Potassium Bromide and/or Phenobarbital*. Veterinary therapeutics: reasearch in apllied Veterinary Medicine, 9(1):37-44; 2008
- Sura M.E., Heinrich K.A, Suseno M., *Metronidazole associated pancreatitis*. Annals of Pharmacotherapy, 34(10):1152-1155; 2000
- Takagi K., Isaji S. *Therapeutic efficacy of continuous arterial infusion of an antibiotic and a protease inhibitor via the superior mesenteric artery for acute pancreatitis in an animal model*. Pancreas, 21(3):279-89; 2000
- Taylor P. *Pain management in dog and cats-more causes and location to contemplate* Veterinary Journal, 186-187; 2003
- Thareja S., Bhardwaj P., Sateesh J., Saraya A. *Variations in the levels of oxidative stress and antioxidants during early acute pancreatitis*. Tropical Gastroenterology, 30: 26-31; 2009
- Torfs S., Delesalle C., Dewulf J., Devisscher L., Deprez P. *Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine*. Journal of Veterinary Internal Medicine, 23(3):606-11; 2009
- Trepanier L.A. *Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog*. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 27: 129-138; 2004

- Trivedi S., Marks S.L., Kass P.H., Luff J.A., Keller S.M., Johnson E.G., Murphy B. Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23(4):691-697; 2011
- Varga G., Bálint A., Burghardt B., D'Amato M. *Involvement of endogenous CCK and CCK1 receptors in colonic motor function*. *British Journal of Pharmacology*, 141(8):1275-84; 2004
- Verkest K.R., Fleeman L.M., Morton J.M., Groen S.J., Suchodolski J.S., Steiner J.M., Rand J.S. *Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1): 46-53; 2012
- Warndorf M.G., Kurtzman J.T., Bartel M.J., Cox M., Mackenzie T., Robinson S., Burchard P.R., Gordon S.R., Gardner T.B. *Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterology Association*, 9(8):705-9; 2011
- Watson P.J., Roulois A.J., Scase T., Johnston T.E., Thompson H., Herrtage M.E. *Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs*. *Journal of Small Animal Practice*, 48: 609-618; 2007
- Weatherton L.K., Streeter E.M. *Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995-2005)*. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(6):617-22; 2009
- Whitcomb D.C. *Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders*. *Gastroenterology*, 144: 1292-1302; 2013
- Wong V.M., Kidney B.A., Snead E.C., Myers S.L., Jackson M.L. *Serum C-reactive protein concentrations in healthy Miniature Schnauzer dogs*. *Veterinary Clinical Pathology*, 40(3):380-383; 2011
- Wu B.U., Hwang J.Q., Gardner T.H., Repas K., Delee R., Yu S., Smith B., Banks P.A., Conwell DL. *Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterology Association*, 9(8):710-717; 2011

- Xenoulis P.G., Levinski M.D., Suchodolski J.S., Steiner J.M. *Serum triglyceride concentrations in Miniature Schnauzers with and without a history of probable pancreatitis.* Journal of Veterinary Internal Medicine, 25(1): 20-25; 2011
- Xenoulis P.G., Suchodolski J.S., Ruaux C.G., Steiner J.M. *Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers.* Journal of Veterinary Internal Medicine, 25(3):419-25; 2011
- Xenoulis P.G., Steiner J.M. *Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity.* Veterinary Journal, 195(1):73-9; 2013
- Xue P., Deng L.H., Xia Q., Zhang Z.D., Hu W.M., Yang X.N., Song B., Huang Z.W. *Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage.* World Journal of Gastroenterology, 14: 474-478; 2008
- Zhang X.P., Wang L., Zhou Y.F. *The Pathogenetic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge.* Digestive Disease and Sciences, 53:297-306; 2008

Ringraziamenti

Ed eccoci finalmente arrivati ai ringraziamenti...

Il primo grazie va sicuramente ai miei genitori, senza di voi questo traguardo non sarebbe mai stato possibile da raggiungere! Grazie babbo, perché mi hai trasmesso dei veri valori di vita, perché mi hai insegnato che tutto è possibile, basta volerlo davvero e non arrendersi mai. Grazie mamma, per tutti i giorni in cui mi hai compresa, mi hai ascoltata come un'amica, mi hai supportata, incoraggiata, hai sempre creduto in me anche nei momenti più difficili... Grazie per tutti i pomeriggi, tutte le sere in cui sei stata con me mentre studiavo nonostante tu fossi molto stanca e ti "raccontassi" cose non molto chiare. Sei il mio punto di riferimento, da sempre, grazie perché hai fatto di tutto affinché questo sogno si avverasse. Grazie a mio fratello, il mio "Billy", per l'allegria che porti nella nostra casa e perché so che il nostro legame è forte e potremo sempre contare l'uno sull'altra.

Un pensiero speciale va a Federico, grazie per aver sempre creduto in me, per aver valorizzato ogni piccolo successo della mia carriera universitaria, grazie perché, anche nei momenti più duri, non hai mai dubitato di quello che avrei potuto raggiungere e mi hai incoraggiata cercando di alleviare tutti i miei pensieri e le mie paure; grazie perché mi ami, perché ti fidi di me e mi fai sentire importante. Grazie, semplicemente perché ci sei!

Grazie a Veronica Marchetti, perché ti piace insegnare, perché attraverso le tue conoscenze e la tua esperienza riesci a rendere la Medicina ancora più affascinante, grazie perché le donne sono "multitasking" e tu ce lo dimostri ogni giorno!

Grazie a Alessio Pierini, per aver reso il mondo della citologia un po' meno "astratto" e per trasmettere passione e voglia di crescere professionalmente ogni giorno.

Grazie a Sandy, il nostro è stato un colpo di fulmine fin dall'inizio, grazie perché mi hai dimostrato che durante la carriera universitaria non si incontrano soltanto dei colleghi, ma anche dei veri amici, grazie per le emozioni, le gioie, le paure, i pianti, la felicità che abbiamo condiviso, grazie perché adesso più che mai sono convinta di avere un'amica per la vita e nonostante non ci vedremo più tutti i giorni, so che ci saremo, sempre, ogni volta che lo vorremo.

Grazie a Gaia, collega, amica mia; grazie per le infinite chiacchierate su Skype, perché sei stata presente in ogni momento importante della mia vita negli ultimi tre anni, grazie perché non mi hai mai fatta sentire sola, perché sei riuscita a farmi ridere anche quando il mio umore non fosse proprio quello giusto. Grazie per questi anni indimenticabili, perché siamo diverse, ma anche tanto uguali e questo rende il nostro legame ancora più forte.

Grazie a Daniele, perché vivere questo momento da laureandi insieme ci ha aiutati a superare tante ansie e incertezze, perché ricorderemo sempre questi giorni con un sorriso.

Grazie alle mie amiche di sempre: Valeria, Valentina, Giulia (la Mei), Katia, perché siamo cresciute insieme e perché, ogni volta che vi raccontavo le mie vicende da aspirante Medico Veterinario, con il vostro stupore e la vostra meraviglia siete riuscite a farmi ridere a crepapelle!

Grazie a Luca, per aver reso più comprensibile l'oscuro mondo della Statistica!

Grazie a Angela Briganti per tutte le applicazioni di Recuvyra® e per avermi insegnato il monitoraggio del dolore nel paziente affetto da pancreatite.

Grazie alla Prof.ssa Citi, per avermi aiutata nella stesura del capitolo di Diagnostica per Immagini.

Grazie a Gianila Ceccherini, per la tua disponibilità e per le tue capacità di insegnare.

Grazie a tutte le persone che mi vogliono bene, che sono state e saranno presenti nella mia vita!

Grazie ai miei animali, Zeus, il passato e Argante, il futuro. Grazie perché mi avete insegnato cosa sia l'amore incondizionato!